ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME I N° 2 JUIN 1928

MÉMOIRES ORIGINAUX

APPARITION D'UNE SUBSTANCE DÉSENSIBILISANTE ET HYPOTENSIVE DANS L'ORGANISME APRÈS BLOCAGE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

par

I. MOLDOVAN

(Travail de l'Institut d'Hygiène sociale de l'Université de Cluj)

Le système réticulo-endothélial comprend un ensemble de cellules originaires du mésenchyme, répandues dans l'organisme entier, soit sous la forme de cellules endothéliales fixes, soit sous la forme de cellules plus ou moins mobiles du tissu conjonctif ou du sang. Il s'agit tout particulièrement des cellules réticulaires et endothéliales de la rate, du foie, des nodules lymphatiques, de la moelle osseuse et du cortex des capsules surrénales, auxquelles il faut ajouter les histiocytes (les clasmatocytes de Ranvier, les macrophages de Metchnikoff, les cellules rhagiocrines de Renaut, les cellules adventitielles de Marchand) du tissu conjonctif.

L'aspect morphologique de ces cellules varie d'après leur siège, mais elles présentent, au point de vue fonctionnel, des caractères communs, ce qui a permis de les considérer comme

un tout fonctionnel, comme un véritable *système* réticulo-endothélial.

Ces caractères communs sont tout d'abord :

La participation intense à la phagocytose;

La capacité d'accumuler sous forme de granules des colorants vitaux à charge électrique négative, ainsi que d'autres substances colloïdales, des suspensions de poudres inertes (encre de Chine) du même signe électrique, ou enfin, des produits colloïdaux du métabolisme intermédiaire;

La participation au métabolisme du fer, de l'hémoglobine, à la fabrication des pigments biliaires;

La participation au métabolisme des graisses, et spécialement de la cholestérine;

Et la participation au métabolisme des substances protéiques.

Le rôle de ce système est, enfin, très important dans le mécanisme de la résistance naturelle de l'organisme et en général dans les phénomènes d'immunité, surtout en ce qui concerne la production d'anticorps.

Toutes les cellules du système sont loin de prendre une part égale à l'accomplissement des fonctions envisagées; il existe à l'état normal une certaine graduation dans l'intensité fonctionnelle des diverses catégories cellulaires de ce système; ainsi les cellules des sinus lymphatiques, celles des sinus sanguins de la rate, ou les cellules de Kupffer, ont une activité dominante, tandis que, par exemple, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques ne prennent qu'une part très faible ou presque nulle à l'accomplissement des fonctions citées, étant souvent réduites au simple rôle d'intermédiaires entre les humeurs et les tissus parenchymateux.

Il a été constaté, en plus, que certaines parties de ce système sont destinées spécialement à accomplir à l'état normal quelques-unes seulement des fonctions citées plus haut. Il n'est pas moins vrai que, dans des conditions pathologiques et surtout dans des états de suractivation fonctionnelle, les démarcations entre les différentes catégories de cellules du système réticulo-endothélial s'effacent, tant du point de vue morphologique que fonctionnel. L'hyperplasie rapide ou les transformations compensatrices sont les réactions habituelles dans ces conditions.

Le système réticulo-endothélial ne doit donc pas être considéré comme étant fixe ou invariable, ni morphologiquement ni physiologiquement; il dispose, par contre, d'une grande capacité d'adaptation aux nécessités spécifiques, si variables, d'une

faculté de réagir promptement et sûrement à des interventions très différentes.

L'étude du système réticulo-endothélial a été faite en première ligne par le procédé du blocage, c'est-à-dire par l'inhibition fonctionnelle à la suite de l'accumulation de colorants vitaux dans les cellules. On a employé surtout des injections intraveineuses de trypan bleu, de carmin lithiné, de métaux colloïdaux (argent colloïdal, oxyde de fer sucré) et d'encre de Chine.

L'intensité du blocage par accumulation de substances injectées et l'inhibition fonctionnelle consécutive dépendent d'une série de facteurs dont les principaux sont le degré de dispersion des substances injectées et l'état fonctionnel des cellules réticulo-endothéliales. Ces facteurs ne sont pas facilement contrôlables avec une précision suffisante, car, même en employant constamment les mêmes colloïdes à la même concentration, on peut obtenir des résultats variables chez des animaux de même poids et dans les mêmes conditions expérimentales. Ce fait rend souvent l'interprétation des résultats expérimentaux assez difficile et justifie jusqu'à un certain point les conclusions contradictoires formulées par les différents auteurs à ce sujet.

L'effet du blocage est expliqué, en général, par l'inhibition fonctionnelle du tissu réticulo-endothélial à la suite de l'accumulation de la substance injectée dans les cellules de ce tissu.

Cependant, d'une part, le fait qu'une cellule déjà bloquée à la suite de l'inoculation d'une suspension colloïdale quelconque peut encore englober un second colloïde ou même un troisième avant d'être débarrassé de la première substance injectée, et d'autre part la capacité de ce tissu de se régénérer rapidement par une hyperplasie ou transformation compensatrice, nous indiquent qu'il faudrait essayer d'expliquer certains phénomènes apparus à la suite du blocage par un mécanisme différent de celui généralement admis.

Presque tous les auteurs qui se sont occupés de la question ont constaté l'action anti-anaphylactisante du blocage, c'est-à-dire le fait que, par l'injection préalable d'une substance bloquante, on empêche le déclanchement du choc à la suite de l'injection déchaînante chez un animal sensibilisé.

Si nous faisons abstraction des publications antérieures avec des indications tout à fait dénuées de précision, de sorte qu'un contrôle des résultats paraît impossible (publications qui d'ailleurs ne sont parvenues à notre connaissance qu'après le com-

mencement de nos propres expériences), les premiers travaux s'occupant de l'empêchement du choc anaphylactique par le blocage du système réticulo-endothélial sont ceux publiés par Petersen, Jaffé, Levinson et Hughes (1), et, indépendamment de ces auteurs, les nôtres, parus tous les deux au cours de l'année 1923.

Petersen et ses collaborateurs ont réussi à empêcher le choc anaphylactique chez le chien par des injections répétées de sucrate de fer colloïdal ; cet auteur admet deux explications possibles pour ses expériences : le blocage exercerait une action inhibitrice sur les endothéliums spécialement au niveau du foie qui réduirait leur perméabilité, ou ce même blocage augmenterait l'activité des endothélia et provoquerait, de ce chef, la destruction rapide de l'antigène spécifique lors de la réinjection déchaînante.

Dans nos premières expériences, faites en collaboration avec M. Zolog (2-3) sur des cobayes, nous avons utilisé l'encre de Chine par la voie endoveineuse comme agent de blocage; nous avons obtenu d'une façon constante une action inhibitrice sur le choc anaphylactique. Mais, en ce qui concerne le mécanisme même de cette action désensibilisante de l'encre de Chine, nous sommes arrivés à la conclusion qu'il s'exerce par l'intermédiaire d'une substance protectrice sécrétée par les endothélia, surtout au niveau du foie. Nous avons constaté ensuite que la pituitrine est capable d'annuler l'effet désensibilisant de l'encre de Chine.

Toute une série d'auteurs ont confirmé par la suite l'action anti-anaphylactisante du blocage du système réticulo-endothélial en employant, outre l'encre de Chine, le sucrate de fer colloïdal, des colorants vitaux ou des métaux à l'état colloïdal. Les résultats sont les mêmes avec des injections intrapéritonéales, voire même sous-cutanées.

Dans des expériences ultérieures (4), nous avons essayé de vérifier notre hypothèse, à savoir que l'inhibition du choc anaphylactique est due à la production, par le système réticulo-endothélial, d'une substance protectrice. En injectant à des lapins et à des cobayes normaux, par la voie endoveineuse, des quantités sous-mortelles d'encre de Chine, nous avons constaté qu'en effet le sérum de ces animaux protégeait les cobayes sensibilisés contre la réinjection déchaînante de l'antigène et que le principe protecteur apparaît dans le sang des animaux bloqués une heure déjà après l'administration de l'encre, et il persiste environ quatorze jours dans la circulation. Cet intervalle coïn-

cide exactement avec la durée de l'action désensibilisante de l'encre, injectée directement à des cobayes sensibilisés activement; nous avons obtenu des résultats identiques au moyen de trypan bleu avec M. Slovoaca (6) et ultérieurement avec du sucrate de fer et du collargol. Nous avons, en plus, constaté que le sérum des animaux bloqués perd son action protectrice par le chauffage à 70°, ainsi que par la simple conservation à la glacière pendant environ quatorze jours.

En ce qui concerne la nature de cette substance protectrice, nous avons établi, avec M. Slovoaca (5), qu'elle traverse la membrane en collodion même dans des conditions qui ne permettent pas la dialyse des substances protéiques. Cette substance protectrice n'est donc pas de nature protéique et n'est aucunement liée aux protéines du sérum ; il est plus probable qu'elle soit de nature cristalloïde. Cependant, la production de cette substance protectrice n'est pas constante quand on injecte l'encre de Chine par la voie intraveineuse. Pendant un certain temps, nous eûmes des résultats négatifs, sans pouvoir préciser la cause de ces insuccès. En injectant par la suite l'encre de Chine par la voie péritonéale chez des lapins, nous avons obtenu très régulièrement un sérum doué d'action protectrice contre le choc anaphylactique. La substance désensibilisante apparaît le quatrième jour après l'injection de l'encre de Chine et persiste au delà du quatorzième jour.

La quantité d'encre de Chine injectée a été, pour des lapins de 2 kilos, de 10 à 20 centimètres cubes d'une suspension diluée à parties égales avec de l'eau distillée. A la suite des injections intrapéritonéales de collargol ou de sucrate de fer colloïdal, l'apparition du principe actif dans la circulation est plus précoce, mais la persistance diminue considérablement (8). Nous avons constaté ensuite que le sérum provenant de malades chez lesquels on pouvait admettre l'existence d'altérations du système réticulo-endothélial (syphilis, cirrhose hépatique, etc.) peut avoir, dans certaines conditions, un effet désensibilisant (9).

De l'ensemble de nos expériences, *il résulte d'une manière certaine que l'effet désensibilisant du blocage n'est pas dû à une inhibition fonctionnelle du système réticulo-endothélial, ni à la destruction précoce de l'antigène réinjecté par les endothélia en état de suractivité fonctionnelle, mais à la production d'une nouvelle substance que nous avons réussi à mettre en évidence par nos expériences.*

Dans nos premières publications, nous avons exprimé l'opi-

nion que le principe actif est produit au niveau du foie par le système réticulo-endothélial de cet organe, avec ou sans le concours de la cellule hépatique. Crisan (13), qui a contrôlé la distribution de l'encre de Chine dans l'organisme du cobaye à la suite des injections endoveineuses, est arrivé à la conclusion que le siège de la production du principe actif serait principalement au niveau des cellules parenchymateuses du foie et de celles de la couche corticale des capsules surrénales; il s'est basé dans ces affirmations sur l'exact parallélisme qu'il a constaté entre l'apparition des granules de charbon dans ces cellules et celle de la substance protectrice dans la circulation, ainsi que sur la disparition simultanée de ces deux phénomènes.

Le procédé du blocage par la voie péritonéale nous a permis d'éclaircir ce problème. Nous avons renoncé, dans ces expériences, au lapin, à cause de la rapidité très marquée avec laquelle se fait le passage de l'encre de Chine du péritoine dans le système lymphatique chez cette espèce animale. Nous avons choisi le mouton pour éviter cet inconvénient. L'encre de Chine injectée dans la cavité péritonéale du mouton reste déposée, pour la plupart, pendant plusieurs jours sur l'épiploon et ne pénètre, pendant les premiers jours qui suivent l'inoculation, qu'en quantités minimales dans l'organisme de l'animal.

En injectant, en collaboration avec M. Turcu (10), à un mouton de 35 kilos, 40 centimètres cubes d'encre de Chine diluée à moitié avec de l'eau distillée, nous avons constaté que l'exsudat péritonéal formé contient la *substance protectrice* déjà trente-six à quarante-huit heures après l'injection d'encre, tandis que son apparition dans la circulation générale ne s'est pas accomplie même au bout de sept jours. La possibilité d'une production strictement locale du principe désensibilisant, à la suite du blocage des cellules réticulo-endothéliales de l'épiploon (dans notre expérience) et sans aucune intervention probable des cellules hépatiques, de la surrénale ou autres, nous semble donc évidente. Cette *substance protectrice* contre le choc anaphylactique est donc bien le produit de sécrétion des cellules du tissu réticulo-endothélial.

*
**

Dès nos premiers résultats positifs relatifs à un sérum protecteur, nous avons pensé à l'utilisation possible d'un pareil sérum dans le traitement ou même la prévention de certains états pathologiques chez l'homme, dus à l'hypersensibilité.

Nous avons cru utile d'ajourner nos premiers essais jusqu'à ce que nous fussions mieux orientés sur la nature de cette substance protectrice, et surtout jusqu'à la mise au point d'une méthode de purification de cette substance, et son isolement des protéines du sérum. Nos expériences préliminaires nous avaient déjà montré la labilité marquée de cette substance dans le sérum, qui perd assez vite, *in vitro,* son activité initiale après un délai relativement court. Etant donné les résultats obtenus par la dialyse du sérum actif, nous avons acquis la conviction qu'il s'agit probablement d'une substance de structure relativement peu complexe, et, dans des recherches encore non publiées (avec M. Slovoaca) nous avons essayé différents procédés d'extraction en vue de la purifier. A cet effet, nous avons précipité par l'alcool (après légère acidification) du sérum actif. Le filtrat obtenu est évaporé et repris dans de l'eau distillée. Cette solution aqueuse contient la *substance active.*

La titration du produit purifié est pratiquée sur un lot de cobayes sensibilisés activement avec du sérum de cheval. Trois semaines après la sensibilisation, on essaye quelques animaux et on précise en même temps la dose minima déclanchant un choc mortel. Le restant du lot reçoit préventivement, dix minutes avant l'injection déchaînante, différentes quantités de la « substance protectrice » purifiée. On précise de cette manière la dose efficace du produit à examiner.

Les sérums des lapins normaux ou provenant d'autres espèces animales traités par n'importe quel procédé de purification se montrent complètement dépourvus de toute action protectrice; tandis que le produit obtenu des sérums d'animaux traités préalablement par la méthode du blocage empêche le choc chez les cobayes sensibilisés activement, quand l'inoculation a été faite au moins cinq minutes avant l'injection déchaînante d'antigène (à la dose minima mortelle). Ce produit est très stable, conserve pendant au moins deux mois son efficacité et supporte le chauffage à 100° pendant une heure, sans montrer aucune diminution de son activité.

Le sérum contenant la substance protectrice, ainsi que tous les produits dérivés par notre procédé, se sont montrés complètement atoxiques : 5 centimètres cubes injectés par voie intraveineuse à des cobayes de 250 grammes sont parfaitement supportés sans aucun inconvénient.

La « substance protectrice » désensibilisante est, par conséquent, soluble dans l'alcool, les solutions légèrement acides et

l'eau. Aux doses utilisées, elle est dépourvue de toute action toxique.

Avant d'aborder la discussion de nos résultats expérimentaux, nous voudrions relever une autre propriété du sérum obtenu par la méthode du blocage : son *action dépressive*. Le fait que l'action protectrice de l'encre de Chine vis-à-vis du choc anaphylactique est anihilée par une injection préalable de *pituitrine* nous a suggéré l'hypothèse de l'existence d'une propriété de relâchement des vaisseaux capillaires dévolue à cette substance.

Des recherches pratiquées, il y a deux ans déjà, avec le sérum de lapin bloqué chez l'homme, nous ont permis de faire certaines constatations qui nous renforcent dans cette opinion. Nos expériences ont été faites sur des individus normaux ou sur des malades atteints d'hypertension artérielle. Nous avons observé quelquefois une action manifeste à la suite de l'administration du sérum de lapin bloqué chez les individus avec de l'hypertension, consistant en une diminution sensible de la pression sanguine qui suit immédiatement l'inoculation intraveineuse ou sous-cutanée de sérum. Chez les individus normaux, par contre, la pression sanguine reste non modifiée ou bien la diminution est tout à fait insignifiante et passagère.

L'action hypotensive de ce sérum chez les hypertendus se maintenait à peu près pendant une heure après l'administration de sérum, mais, vu l'inconstance de nos résultats d'alors, nous avions abandonné ces recherches pour les reprendre dans ces derniers temps, en collaboration avec MM. Stanca et Zolog. Nous avons employé, en premier lieu cette fois, des sérums de lapin obtenus par inoculation intrapéritonéale d'encre de Chine.

Nos résultats ont été des plus encourageants dans la grande majorité des cas traités (15). L'injection sous-cutanée de sérum désensibilisant chez les individus hypertendus est suivie d'une diminution très accentuée de la pression sanguine, qui commence déjà cinq minutes, atteint son effet maximum de trente à soixante minutes et se prolonge de deux à vingt-quatre heures après l'injection du sérum. Il s'agissait de cas de syphilis, d'artério-sclérose généralisée ou d'hypertension d'origine rénale. Les réinoculations journalières de sérum chez les mêmes malades, à la dose de 2 à 6 centimètres cubes, accentuaient cet effet hypotensif et il s'en suivait une diminution persistante de la tension sanguine pendant toute la durée du traitement sérique. Des expériences comparables, faites avec du sérum de

lapin normal, ne nous ont montré aucune action hypotensive du sérum d'animal non bloqué.

Cette propriété hypotensive du sérum de lapin bloqué est tout aussi labile que la propriété protectrice vis-à-vis du choc anaphylactique. Une à deux semaines de conservation à la glacière font perdre au sérum ces deux propriétés. Le parallélisme entre ces deux propriétés n'est pas parfait : l'action hypotensive des sérums ne suit pas exactement celle désensibilisante. Les résultats qu'on obtient montrent une certaine inconstance, de sorte qu'il nous reste à voir si l'action hypotensive est due à la même substance qui protège contre le choc anaphylactique, ou non. Dans cette dernière éventualité, il faudrait trouver un procédé qui nous permît l'obtention constante dans le sérum, et à un titre suffisamment élevé, du principe hypotensif. Il nous reste encore à voir si ce principe est un produit de la sécrétion interne du tissu réticulo-endothélial ou des cellules hépatiques mêmes, par exemple. Dans cette direction, nous désirons mentionner les recherches d'un savant américain, R. H. Major (11), et de ses collaborateurs, qui a constaté l'action hypotensive de l'extrait de foie, tant chez les animaux que chez les individus à hypertension sanguine. Major est réservé dans ses conclusions relativement aux essais faits chez l'homme, vu les difficultés de toutes sortes inhérentes à ce genre d'expériences. Nous croyons de notre devoir de manifester la même réserve en ce qui concerne l'interprétation de nos recherches pratiquées chez les individus à hypertension sanguine. Nous n'avons aucun doute sur la réalité de l'action hypotensive observée, mais nous voudrions nous abstenir de toute conclusion précipitée quant au mécanisme de cette action, à la nature de ce principe et à son origine.

Discussion des résultats

Le système réticulo-endothélial produit, à la suite du blocage par une substance inerte, un principe anti-anaphylactique. On peut se demander si l'anaphylaxie spécifique ne serait pas due à l'action du même principe. On sait, d'autre part, que le système réticulo-endothélial, à part l'action d'englobement qu'il exerce sur différentes espèces microbiennes, fixe aussi certaines substances colorantes, différentes poudres inertes en suspension colloïdale, ainsi que les protéines étrangères injectées dans l'organisme. D'autre part, le fait constaté par Siegmund (12) qu'à la suite de la sensibilisation de l'organisme par une protéine

étrangère les cellules réticulo-endothéliales, au niveau du foie surtout, donnent tous les signes d'une hyperplasie marquée, pourrait suggérer l'explication d'une destruction rapide à ce niveau de l'antigène inoculé à petites doses lors des injections anti-anaphylactisantes et la mise en liberté subite d'une substance protectrice.

Les essais de transmission par voie passive (au moyen du sérum d'animal désensibilisé) de l'état anti-anaphylactique chez un animal sensibilisé activement n'ont pas donné des résultats positifs. Le sérum d'un cobaye normal, inoculé quelques instants avant l'injection déchaînante à un cobaye sensibilisé, exagère l'état d'hypersensibilité de ce dernier. Le sérum de cobaye anti-anaphylactique agit dans les mêmes conditions, dans le même sens. Il y a pourtant une série d'objections qui empêchent jusqu'à nouvel ordre d'identifier le mécanisme de l'anti-anaphylaxie spécifique avec celui de la désensibilisation à la suite du blocage du système réticulo-endothélial. L'anti-anaphylaxie produite à la suite de l'inoculation de doses subintrantes d'antigène est spécifique, spécificité qui n'existe pas dans la désensibilisation causée par la méthode du blocage. L'anti-anaphylaxie spécifique est de longue durée, tandis que la désensibilisation au moyen du blocage est transitoire. Ces considérations, entre autres, s'opposent pour le moment à une identification des mécanismes dans ces deux catégories de phénomènes et nous empêchent, d'autre part, d'accepter l'opinion aujourd'hui généralement admise que l'état anti-anaphylactique serait dû à la neutralisation de la *sensibilisine* par l'antigène inoculé. Les preuves expérimentales pour cette assertion nous semblent encore insuffisantes.

Une question importante qui se pose relativement à la « substance protectrice» est la suivante : est-ce que cette substance est un produit anormal apparaissant exclusivement à la suite du blocage du tissu réticulo-endothélial, ou bien s'agirait-il d'un produit normal de la sécrétion interne exagérée seulement grâce au blocage ?

Le fait que ce principe protecteur apparaît dans le sang à la suite de l'inoculation de substances très diverses nous semble indiquer qu'il est un produit de la sécrétion interne, une nouvelle hormone, dont le rôle dans la synergie des sécrétions endocrines reste encore à déterminer. Son action antagoniste vis-à-vis du choc anaphylactique nous indique la voie à suivre dans nos recherches en cours.

Conclusions

1. — L'injection intraveineuse ou intrapéritonéale de substances provoquant le blocage du tissu réticulo-endothélial détermine l'apparition d'une substance désensibilisante dans le sérum des animaux inoculés.

2. — On peut isoler le principe actif des substances protéiques du sérum ainsi préparé sans que l'activité du principe soit influencée.

3. — Dans ces conditions, cette substance active est thermorésistante, stable, soluble dans les acides, l'alcool et l'eau. Elle dialyse facilement à travers les membranes de collodion d'une épaisseur qui ne permet pas le passage des substances protéiques.

4. — Le sérum obtenu par la méthode du blocage possède aussi une action hypotensive, action qui ne suit pas toujours une marche parallèle à celle protectrice contre le choc.

5. — La substance désensibilisante est le résultat de la sécrétion interne du système réticulo-endothélial.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petersen, Iaffé, Levinson et Hugues. — *Journ. of Immunology*, 1923, VIII, 376.
2. Moldovan et Zolog. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, LXXXIX, 1239.
3. Id. — *Ibid.*, 1923, LXXXIX, 1242.
4. Id. — *Ibid.*, 1925, XCII, 720.
5. Moldovan et Slovoaca. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCIV, 1305.
6. Id. — *Ibid.*, 1926, XCV, 771.
7. Id. — *Ibid.*, 1927, XCVI, 735.
8. Moldovan et Zolog. — *Soc. roum. de Biol.*, section de Cluj, 1927, déc.
9. Id. — *Ibid.*, 1928, févr.
10. Moldovan et Turcu. — *Soc. roum. de Biol.*, section de Cluj, 1928, févr.
11. Major. — *Journ. of amer. med. Assoc.*, 1926, LXXXVII, 311.
12. Siegmund. — *Klin. Wochenschrift*, 1922, 2566.
13. Crisan. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCVII, 53.

RECHERCHES SUR LE TITRAGE DU SÉRUM ANTIDYSENTÉRIQUE (*)

par

C. IONESCO-MIHAIESTI, D. COMBIESCO, P. CONDREA et G. CALALB

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest.)

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE

I. — Titrage des Toxines.

1. — *Expériences avec des microbes tués* (toxines solides).

A. — Lapin :
a) Voie intraveineuse. | *b)* Voie intrapéritonéale. *c)* Voie hypodermique.
Discussion des résultats.

B. — Souris :
a) Voie intraveineuse. | *b)* Voie intrapéritonéale. *c)* Voie hypodermique.
Discussion des résultats.

2. — *Expériences avec des toxines liquides.*

A. — Lapin :
a) Voie intraveineuse (toxine récente, toxine vieillie, toxine chauffée). | *b)* Voie intrapéritonéale. *c)* Voie hypodermique.
Discussion des résultats.

B. — Souris :
a) Voie intraveineuse. | *b)* Voie intrapéritonéale. *c)* Voie hypodermique.
Discussion des résultats.

DEUXIÈME PARTIE

II. — Considérations générales sur les titrages des Toxines.

1. — *Essais de titrage des sérums immuns.*

2. — *Essais de titrage des sérums immuns comparativement avec un sérum-étalon.*

Conclusions générales et Résumé.

(*) Ces recherches ont été faites avec le concours de la section d'Hygiène de la Société des Nations. Nous profitons de cette occasion pour exprimer notre vive reconnaissance à M. le Directeur, ainsi qu'aux membres de la Commission pour la standardisation des sérums.

INTRODUCTION

Les recherches relatives à l'étiologie de la dysenterie bacillaire ont mis en évidence comme agents provocateurs de cette maladie un certain nombre de catégories de germes appartenant tous plus ou moins à un des deux types bien connus : les bacilles dysentériques toxinogènes (type de Shiga) et les bacilles dysentériques atoxiques (type de Flexner). Cette séparation, d'une grande importance apparente au point de vue pathogénique, est au fond assez artificielle, vu qu'on ne considère qu'un caractère de culture *in vitro* qui pourrait ne pas correspondre d'une manière absolue à ce qui se passe lors de l'introduction de ces germes dans l'organisme vivant. On n'a, il est vrai, réussi jusqu'à présent à mettre en évidence une toxine soluble que pour les bacilles de Shiga ; tout nous porte à croire pourtant que, dans la maladie causée par les bacilles du type Flexner (atoxiques en apparence, par conséquent), les symptômes observés sont de même dus en grande partie à des phénomènes d'intoxication causée par l'élaboration *in vivo* de produits toxiques tout aussi actifs.

A la suite de la distinction dont nous venons de parler, ayant une valeur réelle au laboratoire, on a déduit que, dans la pratique, il est d'un intérêt primordial de préparer des sérums exclusivement avec les bacilles appartenant au type toxinogène, et à en mesurer l'action thérapeutique d'après leur capacité de neutraliser *in vitro* un plus grand nombre d'unités toxiques, fixé au préalable d'une manière conventionnelle. Nous considérons cette conception trop exclusiviste. Il serait désirable, en effet, d'établir, en règle générale, une méthode uniforme dans l'appréciation des produits biologiques d'un emploi aussi répandu qu'un sérum thérapeutique ; il s'agit seulement de tenir compte du moment où l'on veut faire de pareilles applications d'ordre pratique, et surtout de voir si l'état actuel du problème étiologique de la dysenterie bacillaire le permet.

Les études qu'on est en train de faire dans notre pays, relativement à l'étiologie de la dysenterie bacillaire, et dont certaines ont été déjà publiées et d'autres sont en cours de publication, nous imposent d'envisager cette question d'une manière différente de celle généralement admise. Les recherches de G. Calalb, faites dans cet institut, ont démontré que, pendant une épidémie de dysenterie bacillaire, on trouve — du moins dans notre pays —

à côté d'un certain nombre de cas produits par des bacilles du type Shiga, une grande majorité de cas tout aussi graves (au point de vue de la morbidité et de la létalité), dont on isole des germes dysentériques appartenant aux types atoxiques, le groupe Flexner, para- méta-, pseudo-dysentériques ou atypiques, en général. En plus, si on pratique journellement, chez le même malade, des isolements pendant l'évolution de son affection, on obtient très fréquemment des germes de l'espèce dysentérique présentant toutes les variantes possibles au point de vue des caractères d'agglutinabilité ou de culture.

C'est indubitablement à des faits d'ordre similaire qu'on doit attribuer le scepticisme qu'on rencontre encore assez fréquemment chez certains médecins qui ont eu l'occasion d'essayer l'efficacité du sérum antidysentérique monovalent (anti-Shiga) dans différentes épidémies en Europe orientale (Salonique, 1917). Nous rappelons encore à ce sujet les constatations analogues faites en Roumanie pendant la guerre par MM. Baroni et Banu *(C. R. Soc. Biologie)*.

Nous pensons donc que le problème étiologique des dysenteries bacillaires se pose avec une actualité d'autant plus grande qu'il dépasse peut-être l'intérêt purement épidémiologique et atteint celui d'un problème de biologie générale, celui des mutations et des variations microbiennes, dont le rôle dans l'éclosion et la fin des épidémies n'a pas été jusqu'à présent suffisamment étudié.

***

Dans ce premier mémoire, nous exposerons les résultats de nos recherches relatives au choix d'une méthode propre à adopter pour la titration du sérum monovalent (antitoxique Shiga). Considérant les résultats souvent contradictoires mentionnés par les différents auteurs à ce sujet, nous avons pensé que les premiers points à préciser étaient les suivants :

L'espèce animale se prêtant le mieux à ces titrations,

La forme sous laquelle la toxine manifeste son action toxique d'une manière plus uniforme et plus constante (toxine liquide ou solide, fraîchement préparée ou stabilisée, etc.);

La voie d'administration de la toxine ou des mélanges toxine-sérum (intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée).

Nous nous occuperons, dans la première partie de ce mémoire, de la titration des toxines solides (microbes tués par la chaleur)

ou liquides sur les deux espèces animales lapin ou souris, en utilisant comparativement les trois voies indiquées. Nous exposerons ensuite, dans la deuxième partie, les essais de titration de différents sérums antidysentériques préparés à l'Institut de Bucarest ou ailleurs. Dans la troisième et dernière, nous résumerons les résultats de ces recherches et nous donnerons nos conclusions générales à ce sujet.

Les toxines qui nous ont servi pour ces recherches ont été préparées dans notre Institut avec une souche de bacilles de Shiga mise gracieusement à notre disposition par l'Institut Pasteur de Paris et celui de Bruxelles, ou bien préparées à Paris et à Copenhague, et envoyées, suivant les dispositions de la Section d'Hygiène, à M. le professeur Cantacuzène, en vue des expériences entreprises pour la standardisation du sérum antidysentérique.

PREMIÈRE PARTIE

I. — *EXPÉRIENCES AVEC DES MICROBES TUÉS*

(Provenance : Institut Pasteur, Paris)

Les corps microbiens sont finement broyés dans un mortier d'agate, pesés et mis en suspension dans de l'eau physiologique à 9 ‰, à raison d'un milligramme par centimètre cube. C'est à partir de cette solution que nous avons effectué des dilutions plus étendues lorsqu'elles étaient nécessaires.

Il est à observer que, quelles que soient les précautions prises, une suspension parfaitement homogène et indéfiniment stable est irréalisable dans les conditions indiquées. Il faut avoir soin d'agiter soigneusement avant chaque inoculation. Nous avons essayé la toxicité des corps microbiens sur le lapin et la souris blanche. Les trois voies (intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée) ont été employées comparativement.

1. — TITRAGE SUR LE LAPIN.

a) Voie intraveineuse.

Expérience du 27 mars 1923.

Toxine : Microbes tués par la chaleur (Inst. Pasteur).
Espèce animale : Lapin.
Mode d'inoculation : Voie intraveineuse, 2 centimètres cubes de suspension microbienne.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
1.	1	1.550	0,001	= + dans la nuit. Autopsie : grandes hémorragies dans la moelle cervicale ; rien dans les autres organes.
2.	2	1.560	0,001	= + dans la nuit. Autopsie : négative.
3.	463	1.530	0,00075	= + 36 heures. Autopsie: hémorragies dans la moelle; ecchymoses sous-péritonéales au niveau du gros intestin ; léger œdème.
4.	493	1.680	0,00075	= + 15 heures. Autopsie : négative (femelle pleine).
5.	499	1.525	0,00075	= + 16 heures. Autopsie : négative.
6.	487	1.500	0,00075	= Paralysie du train postérieur. + 18 heures. Autopsie : hémorragie dans la moelle.
7.	436	1.570	0,0005	= Paralysie après 24 heures. + 3 jours. Autopsie : léger œdème du cæcum.
8.	500	1.690	0,0005	= + 15 heures. Autopsie : négative.
9.	414	1.555	0,0005	= + 15 heures. Autopsie : négative.
10.	430	1.485	0,0005	= + après 17 heures. Autopsie : négative.
11.	436 bis	1.350	0,0005	= + 3 jours. Paralysie après 48 heures. Autopsie : négative.
12.	423	1.430	0,0005	= + 18 heures. Paralysie postérieure. Autopsie : hémorragies dans le système nerveux.
13.	442	1.520	0,0001	= + 2 jours. Autopsie : œdème du cæcum.
14.	486	1.560	0,0001	= + 2 jours. Autopsie : négative.
15.	488	1.425	0,0001	= + 3 jours. Paralysie après 48 heures (par ant.). Autopsie : hémorragies dans la moelle cervicale.
16.	483	1.370	0,0001	= + 20 heures. Autopsie : négative. Ensemencements du sang du cœur et frottis de rate: négatifs.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
17.	432	1.325	0,0001	= + 1 jour et demi. Autopsie : négative.
18.	445	1.540	0,00005	= + 4 jours et demi. Légère parèse le 30 mars, paralysé le 1er avril. Autopsie : gros œdème du cæcum, hémorragies dans la moelle.
19.	429	1.590	0,00005	= + 4 jours et demi. Autopsie : négative.
20.	429 bis	1.260	0,00005	= + 3 jours. Paralysé le 30 mars.
21.	462	1,270	0,00005	= + 5 jours. Paralysie après 3 jours.
22.	482	1.330	0,00005	= + 15 heures. Autopsie : pneumococcie.
23.	402	1.315	0,00005	= + 5 jours. Paralysie après 3 jours.
24.	479	1.540	0,00005	= + 4 jours. Paralysie après 3 jours. Autopsie : hémorragies dans la moelle cervicale.
25.	464	1.380	0,00005	= + 3 jours. Autopsie : grandes hémorragies dans la moelle cervicale ; lésions très étendues dans le voisinage du bulbe.
26.	472	1.400	0,000025	= + 8 jours Parésies et troubles de l'équilibre après 4 jours.
27.	492	1.390	0,000025	= + 4 jours. Autopsie : hémorragies dans la moelle.
28.	438	1.460	0,00001	= survie 15 jours après l'inoculation.

Expérience du 27 septembre 1923.

Toxine : Microbes tués par la chaleur.
Espèce animale : Lapin.
Voie d'inoculation : Intraveineuse, 2 centimètres cubes de suspension microbienne.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
29.	1712	1.570	0,000005	= survie, aucun trouble à la suite de l'inoculation.
30.	1766	1.610	0,000005	= survie, aucun trouble.
31.	1762	1.520	0,00001	= + 6 jours. Paralysé après 3 jours. Autopsie : négative.
32.	1641	1.450	0,00001	= survie.
33.	1535	1.480	0,00002	= + 5 jours. Paralysie après 4 jours.
34.	1632	1.510	0,00002	= + 4 jours.
35.	1631	1.600	0,00002	= + 4 jours.
36.	1793	1.480	0,00003	= survie, pas de troubles apparents.
37.	1609	1.590	0,00003	= + 7 jours Paralysie après 4 jours.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
38.	1744	1.520	0,00003	= + 6 jours et demi. Paralysie après 4 jours. Autopsie : hémorragies dans la moelle, rien dans le gros intestin.
39.	1622	1.400	0,00004	= + 5 jours et demi. Paralysie après 3 jours.
40.	1680	1.580	0,00004	= + 8 jours Commencement de paralysie du train antérieur après 4 jours.

Dose mortelle : 0 mgr. 025.

b) **Voie intrapéritonéale.**

Expérience du 7 juin 1923.

Toxine : Microbes tués par la chaleur.
Espèce animale : Lapin.
Voie d'inoculation : Intrapéritonéale, 2 centimètres cubes de suspension microbienne.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
41.	1151	1.720	0,000025	= survie. Paralysé le troisième jour, se remet après le cinquième jour.
42.	1013	1.720	0,000025	= survie.
43.	1142	1.420	0,000033	= survie.
44.	1172	1.380	0,000033	= survie.
45.	1037	1.600	0,00005	= survie.
46.	1176	1.520	0,00005	= + 3 jours et demi. Autopsie : léger œdème du gros intestin.
47.	1150	1.350	0,00005	= + 4 jours. Paralysie antérieure 2 jours après l'inoculation. Autopsie : intense congestion de la portion terminale du gros intestin.
48.	1136	1.530	0,0001	= + 3 jours. Autopsie : négative.
49.	1149	1.450	0,0001	= + 5 jours. Paralysé après 4 jours. Autopsie : hémorragies dans la moelle dorsale ; œdème et hémorragie dans la portion terminale du gros intestin.
50.	1044	1.670	0,0001	= survie. Pas de troubles après l'inoculation.
51.	1120	1.420	0,0002	= + 4 jours. Paralysie après 4 jours. Autopsie : négative.
52.	1137	1.370	0,0002	= + 16 heures. Autopsie : négative (femelle pleine).
53.	1053	1.300	0,0002	= + 4 jours. Paralysie après 2 jours. Autopsie : hémorragies étendues dans la moelle ; œdème gélatineux du cæcum.

Dose mortelle : 0 gr. 0002.

c) **Voie sous-cutanée.**

Expérience du 7 juin 1923.

Toxine : Microbes tués par la chaleur.
Espèce animale : Lapin.
Voie d'inoculation : Sous-cutanée, 2 centimètres cubes de suspension microbienne.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité en gr.	Résultats
54.	1169	1.720	0,00005	= survie.
55.	1093	1.320	0,00005	= survie.
56.	1198	1.680	0,0001	= survie.
57.	1008	1.320	0,0001	= survie.
58.	1189	1.600	0,0002	= survie.
59.	1152	1.370	0,0002	= + 5 jours. Paralysé après 4 jours. Autopsie : négative.
60.	1121	1.420	0,00025	= survie. 4 jours après l'inoculation, le lapin accuse une paralysie assez accentuée du train antérieur; il se remet après 2 jours.
61.	1064	1.550	0,00025	= + 4 jours. Autopsie : négative.
62.	1109	1.550	0,00025	= survie. Pas de troubles manifestes.
63.	1123	1.650	0,00033	= survie. Pas de troubles manifestes.
64.	1022	1.470	0,00033	= survie. Présente une forte diarrhée ; se remet.
65.	1003	1.570	0,00033	= survie. Paralysie antérieure après 4 jours, complètement remis 6 jours après.
66.	1128	1.620	0,0005	= survie.
67.	1148	1.720	0,0005	= + 4 jours. Paralysie brusque après 3 jours et demi. Autopsie : hémorragies, système nerveux ; léger œdème et hémorragies au niveau du gros intestin.
68.	1147	1.380	0,0005	= survie. Aucun trouble manifeste.
69.	1108	1.800	0,00066	= + 4 jours. Autopsie : négative.
70.	1190	1.570	0,00066	= + 4 jours. Paralysé après 3 jours. Autopsie : très léger œdème du cæcum.
71.	1088	1.650	0,00066	= + 3 jours et demi. Autopsie : intense congestion avec foyers hémorragiques au niveau du gros intestin.

Dose mortelle : 0 gr. 00066.

Il ressort des expériences qui précèdent que la dose limite mortelle pour le lapin varie (pour les corps microbiens tués par la chaleur) avec la voie d'introduction de la toxine.

La voie *intraveineuse* semble la plus sévère et en même temps celle qui donne les résultats les plus constants : 0 mgr. 02-0 mgr. 025 tue le lapin en quatre à sept jours.

La voie *péritonéale* est presque aussi sévère. L'impossibilité où l'on se trouve, quand on expérimente par cette voie, de savoir si on a pratiqué à coup sûr l'inoculation dans le péritoine ou dans une anse intestinale rend ce mode d'inoculation moins propre à des recherches de titrage plus précis.

Par la voie *sous-cutanée*, le lapin supporte les doses les plus élevées de toxine : ce n'est qu'avec 0 mgr. 66 que, dans nos expériences, nous avons obtenu des résultats constants.

Il ne nous semble pas qu'il y ait de différences très nettes entre les lapins dont les poids varient entre certaines limites (1.300-1.600 grammes). Nous avons plutôt l'impression que les animaux dépassant 1.600 grammes sont plus sensibles à l'égard de la toxine dysentérique que ceux pesant moins de 1.500 grammes.

2. — TITRAGE SUR LA SOURIS.

Le poids des animaux, provenant tous du même élevage, ne dépassait pas 16 grammes et n'était pas inférieur à 15 grammes.

Les inoculations dans la veine sont faites avec une seringue de verre d'une capacité de 0 cmc. 5 et divisée à un cinquantième.

La suspension microbienne est diluée dans un volume total de 0 cmc. 25 pour la voie intraveineuse et de 0 cmc. 5 pour l'intra-péritonéale et la sous-cutanée.

a) Voie intraveineuse.

Expérience du 7 mai 1923.

			(— = survie)
1.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	1/300e de mgr. (0 gr. 0000033)	= —
2.	—	—	= —
3.	—	1/250e de mgr. (0 gr. 000004)	= —
4.	—	—	= —
5.	—	—	= —
6.	—	—	= —
7.	—	1/200e de mgr. (0 gr. 000005)	= —
8.	—	—	= —
9.	—	—	= —
10.	—	—	= —
11.	—	1/150e de mgr. (0 gr. 0000075)	= —
12.	—	—	= —
13.	—	—	= —

(— = survie)

14. Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine 1/150e de mgr. (0 gr. 0000075) = —
15. — — 1/100e de mgr. (0 gr. 00001) = —
16. — — — = —

Tous les animaux ont survécu. Les quantités employées dans cette expérience sont au-dessous de la dose-limite mortelle pour la souris (voie intraveineuse).

Expérience du 25 juin 1923.

17. Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine 1/75e de mgr. (0 gr. 000015) = —
18. — — — = —
19. — — — = —
20. — — 1/50e de mgr. = —
21. — — — = —
22. — — — = —
23. — — 1/25e de mgr. (0 gr. 00004) = —
24. — — = + 5 jours. Paralysée le quatrième jour.
25. — — — = + 4 jours.
26. — — 1/10e de mgr. (0 gr. 0001) = + 24 heures.
27. — — — = + 2 jours.
28. — — — = + 4 jours.

Expérience du 27 septembre 1923.

29. Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine 1/100e de mgr. (0 gr. 00001) = —
30. — — — = —
31. — — — = —
32. — — — = — Paralysie du train postérieur le 4e jour; se remet.
33. — — 1/20e de mgr. (0 gr. 00005) = + 4 jours.
34. — — — = + pendant l'inoculation : embolie gazeuse.
35. — — — = + 4 jours.
36. — — — = + 2 jours.
37. — — 1/15e de mgr. (0 gr. 000075) = + 24 heures.
38. — — — = + 2 jours.
39. — — — = + 2 jours.
40. — — — = + 3 jours.
41. — — 1/10e de mgr. (0 gr. 0001) = + 16 heures.
42. — — 1/10e de mgr. (0 gr. 0001) = + 16 heures.
43. — — — = + 48 heures.

44.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine		1/10e de mgr. (0 gr. 0001)	= + 48 heures.
45.	—	—	0 mgr. 15	= + 16 heures.
46.	—	—	—	= + 20 heures.
47.	—	—	—	= + 2 jours.
48.	—	—	0 mgr. 2	= + 2 jours.
49.	—	—	—	= + 24 heures.
50.	—	—	—	= + 30 heures.
51.	—	—	—	= + 24 heures.
52.	—	—	—	= + 24 heures.

Dose mortelle : 0 gr. 00005, donc 1/20e de milligramme.

b) **Voie intrapéritonéale.**

Expérience du 7 mai 1923.

(— = survie)

53.	Souris 15-16 gr. reçoit ds le péritoine		1/40e de mgr. (0 gr. 000025)	= —
54.	—	—	—	= —
55.	—	—	1/30e de mgr. (0 gr. 000034)	= —
56.	—	—	—	= —
57.	—	—	—	= —
58.	—	—	—	= —
59.	—	—	1/25e de mgr. (0 gr. 00004)	= —
60.	—	—	—	= —
61.	—	—	—	= —
62.	—	—	—	= —
63.	—	—	1/20e de mgr. (0 gr. 00005)	= —
64.	—	—	—	= —
65.	—	—	—	= —
66.	—	—	—	= —
67.	—	—	1/15e de mgr. (0 gr. 000075)	= —
68.	—	—	—	= —

Tous les animaux ont survécu. Les quantités employées sont au-dessous de la dose-limite mortelle pour la souris (voie intrapéritonéale).

Expérience du 25 juin 1923.

69.	Souris 15-16 gr. reçoit ds le péritoine		1/10e de mgr. (0 gr. 0001)	= —
70.	—	—	—	= —
71.	—	—	—	= + 4 jours.
72.	—	—	1/5e de mgr. (0 gr. 0002)	= + 3 jours.
73.	—	—	—	= + 3 jours.
74.	—	—	—	= + 3 jours.
75.	—	—	1/2 mgr. (0 gr. 0005)	= + 2 jours.
76.	—	—	—	= + 2 jours.
77.	—	—	—	= + 3 jours.
78.	—	—	0 gr. 001	= + 24 heures.
79.	—	—	—	= + 24 heures.
80.	—	—	—	= + 3 jours.

Dose mortelle : 0 gr. 0002 ; donc 1/5e de milligramme.

c) **Voie sous-cutanée.**

Expérience du 7 mai 1923.

			(— = survie)
81.	Souris 15-16 gr. reçt ss la peau (dos)	1/30e de mgr. (0 gr. 000034)	= —
82.	—	—	= —
83.	—	1/25e de mgr. (0 gr. 00004)	= —
84.	—	—	= —
85.	—	—	= —
86.	—	—	= —
87.	—	1/20e de mgr. (0 gr. 00005)	= —
88.	—	—	= —
89.	—	—	= —
90.	—	—	= —
91.	—	1/15e de mgr. (0 gr. 000075)	= —
92.	—	—	= —
93.	—	—	= —
94.	—	—	= —
95.	—	1/10e de mgr. (0 gr. 0001)	= —
96.	—	—	= —

Tous les animaux survivent. Les quantités employées sont au-dessous de la dose-limite mortelle pour la souris (voie hypodermique).

Expérience du 25 juin 1923.

97.	Souris 15-16 gr. reçoit sous la peau	1/5e de mgr. (0 gr. 0002)	= —
98.	—	—	= —
99.	—	—	= —
100.	—	1/2 mgr. (0 gr. 0005)	= + 2 jours.
101.	—	—	= + 3 jours.
102.	—	—	= + 3 jours.
103.	—	0 gr. 001	= + 2 jours.
104.	—	—	= + 3 jours.
105.	—	—	= + 4 jours.

Dose mortelle : 0 gr. 0005, donc un demi-milligramme.

Des expériences qui précèdent, on peut conclure que la dose-limite mortelle pour la souris varie, comme pour le lapin, avec la voie d'introduction de la toxine (corps microbiens tués par la chaleur).

La voie *intraveineuse* est de beaucoup la plus sévère : la dose tuant à coup sûr la souris de 15-16 grammes, en trois à quatre jours, par cette voie, est comprise entre un quinzième et un vingtième de milligramme (0 mgr. 075 à 0 mgr. 05).

Pour tuer la souris par la voie *péritonéale*, il faut employer des doses quatre fois plus fortes.

Par la voie *hypodermique*, il faut employer une dose dix fois plus élevée que celle qui tue l'animal dans la veine.

Comparée au lapin, la souris est beaucoup moins sensible à l'inoculation de la toxine dysentérique (corps microbiens).

Déjà en chiffres relatifs, la dose nécessaire pour tuer la souris par voie intraveineuse est double de celle tuant le lapin par la même voie. En chiffres absolus, c'est-à-dire rapportés au kilogramme d'animal sensible, *la souris est deux cents fois moins sensible que le lapin à la toxine dysentérique solide inoculée par voie intraveineuse.*

Pour les deux autres voies, les différences entre ces deux espèces animales ne sont pas toutes aussi marquées et les écarts sont moins sensibles, si l'on ne rapporte pas les chiffres au poids absolu d'animal.

II. — EXPÉRIENCES AVEC DES TOXINES LIQUIDES

Les toxines employées dans ces expériences sont préparées conformément aux indications de la Commission de standardisation des sérums de la Société des Nations, avec une souche de bacilles de Shiga provenant de l'Institut Pasteur de Paris.

Voici, en quelques mots, la technique suivie :

Du bouillon de veau additionné de peptone Chapoteaut (pH initial = 7,4) est réparti en ballons de 1 litre, à raison de 500 centimètres cubes par ballon.

Les ballons sont ensemencés largement et maintenus à l'étuve à 37° pendant vingt jours. Le pH final (avant la filtration) est égal à 8,1-8,15. On filtre d'abord sur papier Chardin, puis sur bougie Chamberland F.

Le liquide toxique filtré est réparti en flacons de verre foncé sous une couche de toluol épaisse de 2-3 centimètres et conservé à la glacière.

1. — TITRAGE SUR LE LAPIN.

a) Toxine liquide ; voie intraveineuse ; lapin.

Expérience du 22 avril 1923.

La toxine préparée, d'après les indications ci-dessus, le 15 avril 1923, est essayée après un séjour de sept jours de glacière. Les différentes dilutions de toxine sont contenues dans un même volume de 2 centimètres cubes.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
1.	461	1.800	0,01	= + 8 jours Paralysé 3 jours après l'inoculation.
2.	403	1.720	0,01	= + 17 jours. Paralysé après 3 jours. Diarrhée. Le 26, la paralysie disparaît. Le 1er mai, il semble complètement remis. Le 9 mai, la diarrhée recommence et, le même jour, il succombe, très amaigri.
3.	405	1.790	0,05	= + 36 heures. Paralysé après 24 heures. Autopsie : grandes hémorragies dans le système nerveux, rien dans le cæcum.
4.	466	1.830	0,05	= + 2 jours. Autopsie : hémorragies dans la moelle, œdème assez étendu du gros intestin.
5.	474	1.800	0,1	= + 20 heures. Autopsie : lésions hémorragiques étendues dans la moelle.
6.	435	1.720	0,1	= + 20 heures. Autopsie : négative.
7.	425	1.270	0,1	= + 24 heures. Autopsie : négative.
8.	443	1.750	0,1	= + 24 heures. Autopsie : Dans la région cervicale de la moelle, la substance grise est extrêmement congestionnée ; petits foyers hémorragiques, mêmes lésions dans la moelle lombaire.
9.	490	1.200	0,15	= + 36 heures. Paralysé après 24 heures. Autopsie : lésions hémorragiques, système nerveux.
10.	469	1.820	0,15	= + 24 heures. Autopsie : mêmes lésions que chez le précédent.
11.	437	1.900	0,15	= + 24 heures. Paralysie antérieure. Autopsie : lésions hémorragiques dans la moelle cervicale.
12.	409	1.240	0,15	= + 20 heures.
13.	484	1.700	0,2	= + 48 heures.
14.	411	1.250	0,2	= + 30 heures.
15.	476	1.350	0,3	= + 48 heures. Diarrhée très grave ; parèse antérieure. Autopsie : hémorragies sous-séreuses et sous-muqueuses ; œdème très prononcé du gros intestin ; lésions hémorragiques dans la moelle.
16.	471	1,240	0,3	= + 40 heures.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
17.	478	1.300	0,4	= + 20 heures. Autopsie : hémorragies dans la moelle dorsale.
18.	416	1.780	0,4	= + 20 heures. Autopsie : grandes hémorragies dans la substance grise de la moelle, au niveau du bulbe.

Expérience du 24 avril 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente.

19.	426	1.515	0,0125	= + 2 jours et demi.
20.	401	1.600	0,0125	= + 6 jours. Le quatrième jour : paralysie postérieure.
21.	428	1.600	0,0125	= + 4 jours.
22.	496	1.620	0,0125	= + 4 jours.
23.	485	1.400	0,0162	= + 3 jours.
24.	439	1.520	0,0162	= + 4 jours.
25.	421	1.460	0,0162	= + 2 jours et demi.
26.	460	1.510	0,0162	= + 2 jours et demi.
27.	455	1.370	0,02	= + 3 jours.
28.	447	1.440	0,02	= + 3 jours.
29.	441	1.450	0,02	= + 5 jours. Le troisième jour : paralysé train postérieur.
30.	454	1.510	0,02	= + 4 jours. Le troisième jour : paralysie du train postérieur.
31.	465	1.550	0,025	= + 3 jours.
32.	489	1.420	0,025	= + 3 jours.
33.	440	1.500	0,025	= + 6 jours.
34.	452	1.410	0,025	= + 4 jours. Le troisième jour : paralysie antérieure.
35.	444	1.470	0,033	= + 5 jours et demi. Le troisième jour : paralysie postérieure.
36.	424	1.550	0,033	= + 6 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 0125-0 cmc. 0162.

Expérience du 21 juillet 1923.

La toxine employée dans cette expérience est la même que précédemment. Elle a, par conséquent, *trois mois* de glacière ; l'expérience est entreprise pour le contrôle de la « stabilisation » du titre toxique.

37.	1220	1.380	0,01	= + 3 jours.
38.	1221	1.100	0,01	= survie.
39.	1183	1.360	0,01	= survie.
40.	1297	1.480	0,01	= + 4 jours. Phénomènes paralytiques.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
41.	1383	1.980	0,01	= + 6 jours et demi. Paralysie postérieure après 4 jours.
42.	1271	1.450	0,0125	= survie.
43.	1241	1.350	0,0125	= + 4 jours.
44.	1276	1.700	0,0125	= + 2 jours.
45.	1296	1.900	0,0125	= + 6 jours et demi. Paralysie le quatrième jour après l'inoculation.
46.	1212	1.300	0,0125	= + 4 jours. Paralysie postérieure après 48 heures.
47.	1242	1.300	0,015	= survie. Aucun symptôme d'intoxication dysentérique.
48.	1300	1.700	0,015	= + 5 jours. Paralysé 4 jours après l'inoculation.
49.	1225	1.550	0,015	= + 48 heures. Paralysé après 40 heures à peu près.
50.	1215	1.500	0,015	= + 7 jours et demi. Paralysé 4 jours après l'inoculation.
51.	1227	1.150	0,015	= survie. Ne présente pas de troubles.
52.	1211	1.950	0,0175	= + 48 heures.
53.	1338	1.800	0,0175	= + 5 jours. Présente la paralysie antérieure vers le quatrième jour.
54.	1236	1.700	0,0175	= + 4 jours.
55.	1259	1.500	0,0175	= + 8 jours Paralysé dès le quatrième jour.
56.	1255	1.480	0,0175	= + 4 jours. Paralysé après 48 heures.
57.	1253	1.250	0,02	= + 48 heures.
58.	1250	1.730	0,02	= + 5 jours. Paralysé après 4 jours.
59.	1270	1.170	0,02	= + 5 jours. Paralysie antérieure après 48 heures.
60.	1294	1.350	0,02	= + 4 jours. Paralysie après 48 heures.
61.	1218	1.330	0.02	= survie. Paralysie antérieure le quatrième jour; se remet complètement, ne présente plus aucun trouble.
62.	1216	1.100	0,025	= survie. Aucun symptôme d'intoxication dysentérique.
63.	1254	1.150	0,025	= + 4 jours. Paralysie antérieure après 3 jours.
64.	1283	1.200	0,025	= + 48 heures.
65.	1213	1.500	0,025	= + 4 jours. Paralysie après 48 heures.
66.	1275	1.900	0,025	= + 48 heures.
67.	1234	1.400	0,03	= + 4 jours. Paralysé après 3 jours.
68.	1203	1.300	0,03	= + 4 jours. Paralysé après 48 heures.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
69.	1205	1.300	0,03	= + 4 jours. Pas de symptômes d'intoxication dysentérique pendant la vie.
70.	1249	1.200	0,03	= survie. Pas de symptômes d'intoxication dysentérique pendant la vie.

Dose mortelle : 0 cmc. 0125-0 cmc. 0175.

Expérience du 11 août 1923.

Cette expérience n'est qu'une répétition de la précédente. Les animaux choisis possèdent, cette fois, des poids plus rapprochés (compris entre 1.400-1.600 gr.). La toxine employée, la même que dans les expériences précédentes, a, le jour du titrage, près de quatre mois de glacière.

71.	1304	1.480	0,01	= survie.
72.	1425	1.450	0,01	= survie. Paralysie 5 jours après l'inoculation ; se remet peu à peu. 9 jours après l'inoculation, il est revenu à l'état normal.
73.	1464	1.600	0,015	= + 3 jours.
74.	1374	1.420	0,015	= + 3 jours.
75.	1350	1.520	0,015	= + 4 jours. Phénomènes paralytiques, train postérieur.
76.	1488	1.400	0,015	= + 3 jours.
77.	1459	1.580	0,0175	= + 4 jours. Paralysé après 48 heures.
78.	1411	1.500	0,0175	= + 8 jours Paralysie postérieure après 48 heures.
79.	1384	1.500	0,0175	= + 5 jours et demi. Paralysie postérieure le troisième jour.
80.	1373	1.600	0,0175	= + 3 jours.
81.	1481	1.400	0,02	= + 8 jours Paralysie antérieure après 48 heures.
82.	1371	1.400	0,02	= + 3 jours.
83.	1448	1.600	0,02	= + 2 jours. Paralysie postérieure 24 heures après l'inoculation.
84.	1353	1.500	0,02	= + 4 jours. Paralysie postérieure au troisième jour
85.	1446	1.400	0,025	= survie. Aucun symptôme.
86.	1451	1.600	0,025	= + 2 jours. Paralysé 24 heures après l'inoculation.
87.	1456	1.600	0,03	= + 30 heures.
88.	1337	1.500	0,03	= survie. Diarrhée abondante qui dure 24 heures. L'animal est observé encore pendant 15 jours : rien d'anormal.

Dose mortelle : 0 cmc. 015-0 cmc. 0175.

Expérience du 13 août 1923.

La toxine employée dans cette expérience est préparée le 1er août 1923 (filtrée) ; elle n'a, par conséquent, que treize jours de glacière. Cette nouvelle toxine est préparée d'après la même méthode que précédemment.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
89.	1327	1.350	0,005	= + 9 jours. Autopsie : négative.
90.	1361	1.250	0,005	= survie.
91.	1358	1.250	0,01	= + 24 heures.
92.	1457	1.350	0,01	= + 4 jours. Paralysé après 3 jours.
93.	1460	1.350	0,01	= + 20 jours. Diarrhée ; maigrit beaucoup.
94.	1389	1.250	0,01	= + 2 jours. Paralysie postérieure.
95.	1328	1.250	0,015	= + 6 jours et demi. Parésie antérieure très prononcée après 48 heures. Après 4 jours, ne se tient plus sur les pattes postérieures.
96.	1437	1.350	0,015	= + 5 jours et demi. Paralysie postérieure après 48 heures.
97.	1339	1.300	0,015	= + 2 jours.
98.	1413	1.200	0,015	= + 4 jours. Paralysé 3 jours après l'inoculation.
99.	1436	1.050	0,02	= + 2 jours.
100.	1325	1.020	0,02	= + 24 heures. Autopsie : négative.
101.	1442	1.000	0,02	= survie. Rien dans les 15 jours suivants.
102.	1465	1.100	0,02	= + 3 jours.
103.	1345	1.020	0,025	= + 2 jours.
104.	1342	1.150	0,025	= survie ; aucun trouble morbide.
105.	1307	1.000	0,025	= + 4 jours. Paralysie antérieure le troisième jour.
106.	1368	1.100	0,025	= + 2 jours.
107.	1461	1.020	0,03	= + 25 jours. Autopsie : négative.
108.	1408	1.050	0,03	= survie. Pas de phénomènes morbides.
109.	1312	1.070	0,03	= + 4 jours. 36 heures après l'inoculation : paralysie postérieure.
110.	1475	1.030	0,03	= + 2 jours.
111.	1380	1.020	0,035	= + 2 jours.
112.	1443	1.070	0,035	= + 5 jours.
113.	1410	1.050	0,035	= + 24 heures. Autopsie : négative. Ensemencements : stériles.
114.	1406	1.050	0,04	= survie. Diarrhée très intense. Amaigrissement prononcé. Compl^{t} remis après 20 j.
115.	1499	1.020	0,035	= + 2 jours.

Expérience du 1er septembre 1923.

La toxine employée dans cette expérience est l'ancienne toxine préparée le 15 avril 1923, conservée à la glacière sous une couche de toluène. Nouveau titrage pour le contrôle de la « stabilisation » de la dose-limite mortelle.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
116.	1529	1.650	0,01	= + 3 jours. Paralysé après 48 heures.
117.	1520	1.495	0,01	= survie.
118.	1546	1.350	0,01	= survie. Paralysé après 5 jours ; se remet après 24 heures.
119.	1466	1.450	0,01	= + 8 jours Paralysie antérieure après 3 jours ; postérieure aussi, le lendemain.
120.	1584	1.470	0,015	= + 6 jours. Paralysé après 3 jours.
121.	1400	1.500	0,015	= + 3 jours. Avec des phénomènes de paralysie.
122.	1400 bis	1.450	0,015	= + 2 jours et demi.
123.	1560	1.650	0,015	= + 4 jours.
124.	1494	1.490	0,02	= + 3 jours.
125.	1463	1.550	0,02	= + 3 jours.
126.	1586	1.520	0,02	= survie. Aucun phénomène morbide.
127.	1585	1.650	0,02	= + 2 jours et demi.
128.	1574	1.630	0,025	= + 48 heures.
129.	1583	1.540	0,025	= + 5 jours. Paralysé après 48 heures.
130.	1436	1.470	0,025	= + 6 jours. Paralysé après 48 heures.

Expérience du 8 septembre 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente.

131.	1618	1.600	0,01	= survie.
132.	1619	1.450	0,01	= + 7 jours 3 jours après l'inoculation, l'animal présente une paralysie du train postérieur. Au 5e jour, il se lève et il marche d'une manière tout à fait normale. Diarrhée.
133.	1615	1.570	0,015	= survie.
134.	1508	1.430	0,015	= + le lendemain matin. Autopsie : négative.
135.	1620	1.580	0,02	= + 6 jours. Paralysie après 3 jours.
136.	1697	1.380	0,02	= survie. Ne présente aucun trouble dans les 15 jours qui suivent.
137.	1367	1.370	0,025	= + 8 jours Paralysé 3 jours après l'inoculation.
138.	1549	1.470	0,025	= + 48 heures.

Expérience du 11 septembre 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
139.	1534	1.120	0,01	= + 5 jours. Paralysé le 4e jour.
140.	1700	1.320	0,01	= + 3 jours et demi. Paralysé après 48 heures.
141.	1528	1.330	0,01	= survie. Aucun phénomène morbide.
142.	1681	1.220	0,01	= survie. Paralysé après 4 jours, se remet complètement.
143.	1671	1.136	0,02	= + 4 jours. Paralysé le 3e jour.
144.	1612	1.170	0,02	= survie. Rien d'anormal.
145.	1580	1.240	0,02	= + 5 jours. Paralysie postérieure après 4 jours.
146.	1669	1.150	0,02	= survie. Pas de phénomènes morbides.
147.	1663	1.330	0,04	= + 7 jours Paralysé après 3 jours.
148.	1694	1.250	0,02	= + 10 jours. Paralysie après 3 jours ; se lève le sixième jour.
149.	1627	1.230	0,04	= + 5 jours. Paralysie après 48 heures ; diarrhée abondante.
150.	1544	1.190	0,02	= + 4 jours. Paralysie après 3 jours et demi.
151.	1500	1.200	0,08	= + 4 jours. Paralysie après 48 heures.
152.	1636	1.180	0,08	= survie. Rien d'anormal.
153.	1644	1.280	0,08	= + 3 jours.
154.	1699	1.110	0,08	= survie. Rien d'anormal.

Expérience du 19 septembre 1923.

La même toxine que dans l'expérience précédente.

155.	1734	1.560	0,01	= + 4 jours. Autopsie : négative.
156.	1734 bis	1.500	0,01	= + 6 jours. Paralysé après 3 jours.
157.	1759	1.520	0,02	= + 3 jours et demi. Paralysé après 48 heures.
158.	1704	1.600	0,02	= + 2 jours et demi.
159.	1749	1.480	0,04	= + 2 jours et demi.
160.	1743	1.530	0,04	= + 2 jours.
161.	1576	1.550	0,08	= + 2 jours et demi.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
162.	1756	1.570	0,08	= + 48 heures. Quelques heures avant la mort : brusque paralysie du train postérieur et hoquet.
163.	1738	1.525	0,1	= + 48 heures.
164.	1606	1.510	0,1	= + 4 jours. Diarrhée ; paralysie postérieure après 48 heures.
165.	1624	1.510	0,1	= + 3 jours. Paralysie antérieure après 48 heures.

Expérience du 5 mai 1924.

La même toxine que dans l'expérience du 19 septembre 1923 (conservée plus d'un an à la glacière). Les lapins reçoivent par la même voie différentes quantités de toxine dans un volume uniforme de 2 centimètres cubes.

166.	28	1.000	0,015	Paralysie antéro-postérieure. = + 4 jours.
167.	82	1.520	0,015 ./. (1)	Paralysie antéro-postérieure. = + 9 jours.
168.	12	1.200	0,0175	Paralysie postérieure. = + 8 jours
169.	69	1.600	0,0175	Paralysie antéro-postérieure, diarrhée. = + 4 jours.
170.	13	1.220	0,02 ./.	Paralysie antéro-postérieure. = + 6 jours.
171.	68	1.750	0,02	Paralysie postérieure, diarrhée. = + 4 jours.
172.	58	1.250	0,025	= + 3 jours.
173.	91	1.950	0,025	= + 3 jours.
174.	17	1.360	0,03	= + 4 jours.
175.	84	2.370	0,03	= + 4 jours.

Expérience du 5 octobre 1924.

Nous inoculons dans les mêmes conditions la même toxine (un an et demi de glacière).

176.	35	1.250	0,015	Paralysie antéro-postérieure. = + 8 jours
177.	40	1.800	0,015	Paralysie antéro-postérieure. = + 7 jours
178.	55	1.300	0,0175	Paralysie postérieure. = + 9 jours.
179.	15	1.500	0,0175	Paralysie postérieure. = + 5 jours.
180.	23	1.700	0,02	Paralysie antéro-postérieure, diarrhée. = + 4 jours.
181.	14	1.750	0,02	Paralysie antéro-postérieure, diarrhée. = + 3 jours.

(1) Abréviations : ./. injection incomplète.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
182.	32	1.800	0,025	Paralysie postérieure. = + 4 jours.
183.	16	1.950	0,025	Paralysie antéro-postérieure. = + 3 jours.
184.	27	1.500	0,03	Paralysie antéro-postérieure, diarrhée. = + 4 jours.
185.	75	2.100	0,03	Paralysie postérieure, diarrhée. = + 3 jours.

A l'autopsie, nous avons constaté les lésions suivantes :

Tous les lapins présentent des hémorragies plus ou moins accentuées dans la moelle cervicale sous-bulbaire; on trouve chez quelques-uns de grandes hémorragies, avec la destruction complète du tissu nerveux; la plus grande partie présente des hémorragies moins fortes, mais toujours facilement appréciables à l'œil nu. Rarement on trouve de la congestion et des hémorragies discrètes au niveau du renflement cervical de la moelle; plus rarement encore, on constate des lésions semblables au niveau du renflement lombaire; les lapins qui, au cours de la maladie, n'ont pas eu de diarrhée sont exempts de lésions intestinales visibles; on constate même chez ces derniers des lésions des centres nerveux exclusivement (exp. du 5 mai, lapins n^{os} 169 et 175; exp. du 5 octobre, n^{os} 180, 181, 184).

Ces deux dernières expériences montrent que *le pouvoir toxique, pour le lapin, diminue considérablement entre le premier et le cinquième mois et semble rester stationnaire à partir du cinquième jusqu'au dix-huitième mois.*

Expérience du 21 novembre 1925.

Inoculation endo-veineuse de la même toxine (conservée sous toluol à la glacière pendant vingt-deux mois).

186.	4081	1.650	0,0175	= survie.
187.	4050	1.750	0,0175	Paralysie antéro-postérieure. = + 7 jours
188.	4009	1.750	0,02	Paralysie postérieure. = + 7 jours
189.	4017	1.750	0,02	= + 5 jours.
190.	4074	1.750	0,025	= + 3 jours.
191.	4062	1.800	0,025	= + 5 jours.
192.	4095	1.700	0,03	= + 4 jours.
193.	4083	1.750	0,03	Paralysie postérieure. = + 3 jours.
194.	4132	1.300	0,035	= + 4 jours.
195.	4002	1.800	0,035	= + 4 jours.

Il résulte de cette titration que la toxine liquide conservée pendant vingt-deux mois à la glacière a presque le même titre toxique pour le lapin que celui qu'elle avait dans les expériences des 11 et 19 septembre 1923.

Il semblerait donc que la toxine liquide Shiga, conservée sous

toluène à la glacière après avoir subi dans les six premiers mois une diminution de son pouvoir toxique, se stabilise jusqu'à un certain point, de sorte que la dose toxique après vingt-deux mois de conservation soit la même que celle de six mois après la préparation.

Expérience du 4 avril 1928.

On emploie dans cette expérience la même toxine que dans l'expérience précédente. C'est la toxine préparée le 15 avril 1923, ayant donc séjourné sous une couche de toluène dans l'obscurité à la glacière pendant près de cinq ans.

	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
196.	1.600	0,1	= survie.
197.	1.650	0,1	= survie.
198.	1.500	1,0	Paralysie et mort après 4 jours.
199.	1.700	1,0	= + 3 jours.
200.	1.680	2,0	= + 4 jours.
201.	1.700	4,0	= + 3 jours.

Cette deuxième titration montre que la stabilisation apparente du titre toxique n'est pas survenue en réalité. La toxine liquide qui avait subi une diminution progressive jusqu'au sixième mois après la préparation et dont le titre toxique s'est maintenu stationnaire ensuite pendant près de dix-huit mois, examinée de nouveau après cinq ans de conservation à la glacière, montre une diminution considérable de sa toxicité initiale pour le lapin (de 0 cc. 0125 au moment de la préparation, jusqu'à 1 centimètre cube cinq ans après, par conséquent un titre quatre-vingts fois moindre.

a) Toxine liquide chauffée.

Nous avons essayé d'analyser d'un peu plus près le mécanisme de l'intoxication du lapin par la toxine de Shiga. A cette fin, nous avons fait quelques expériences en inoculant des toxines chauffées pendant des intervalles variables à 56°.

Nous croyions de cette manière aboutir à une séparation des deux toxines dont l'existence a été affirmée par certains auteurs américains : la neuro et l'entérotoxine.

Expérience du 21 novembre 1925.

Toxine préparée le 15 avril 1923, chauffée 30′ à 56° et inoculée par voie endoveineuse au lapin en quantités variables.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
202.	4004	1.970	0,5	= + 48 heures.
203.	4210	1.900	0,5	= + 48 heures.
204.	4215	1.700	1	= + 48 heures.
205.	4321	1.950	1	= + 24 heures.
206.	4516	1.950	1,5	= + 20 heures.
207.	4209	1.900	1,5	= + 20 heures.

A l'autopsie, on constate que tous les lapins présentent des petits foyers congestifs et parfois des hémorragies au niveau de la moelle cervicale sous-bulbaire; congestion intense intestinale; œdème très prononcé de tout l'intestin et du péritoine; liquide dans la cavité abdominale.

Expérience du 30 mars 1925.

Même toxine chauffée deux heures à 56°; même technique d'inoculation.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
208.	4061	1.900	0,5	Paralysie antéro-postérieure. = + 24 heures.
209.	4030	1.900	0,5	= + 24 heures.
210.	4051	1.800	1	Paralysie antéro-postérieure. = + 18 heures.
211.	4055	1.850	1	= + 20 heures.
212.	4075	1.900	1,5	Paralysie postérieure. = + 24 heures.
213.	4015	1.700	1,5	= + 20 heures.
214.	4029	1.800	2	= + 18 heures.
215.	4021	1.300	2	= + 26 heures.

A l'autopsie, on constate les mêmes lésions que dans la précédente expérience.

Expérience du 30 mars 1925.

Même toxine chauffée deux heures à 56°, diluée après chauffage au dixième dans du sérum physiologique. Les quantités sont indiquées en toxine pure.

216.	2327	1.420	0,1	Paralysie antéro-postérieure. = + 5 jours.
217.	2398	1.450	0,1	Paralysie postérieure. = + 4 jours.
218.	4002	1.410	0,2	= + 2 jours.
219.	4005	1.700	0,2	Paralysie postérieure. = + 4 jours.
220.	4516	1.700	0,3	= + 4 jours.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans la veine (oreille) en cmc.	Résultats
221.	4001	1.750	0,3	Paralysie postérieure. = + 3 jours.
222.	4032	1.800	0,4	Paralysie antéro-postérieure. = + 2 jours.
223.	4114	1.900	0,4	Paralysie postérieure. = + 3 jours.

A l'autopsie, on constate : n° 216, œdème très prononcé du péritoine, liquide dans la cavité abdominale, congestion et œdème intestinal. Grand foyer hémorragique dans la moelle cervicale sous-bulbaire, congestion au niveau du renflement cervical.

N° 217, mêmes lésions abdominales ; lésions du système nerveux moins accentuées.

N° 218, léger œdème et congestion intestinale; rien dans les centres nerveux.

N° 220, pas de lésions intestinales; hémorragie dans la moelle sous-bulbaire.

N° 222, œdème et congestion intestinale; petits foyers hémorragiques dans la moelle cervicale sous-bulbaire.

N° 223, œdème intestinal; légère congestion et petits foyers hémorragiques dans la moelle cervicale.

Expérience du 3 mars 1925.

Même toxine stabilisée (?) chauffée deux heures à 60°. Inoculation endoveineuse.

224.	4019	1.750	0,5	= survie.
225.	4103	1.500	0,5	= survie.
226.	2392	1.250	1	= + 2 jours.
227.	2114	1.500	1	= + 2 jours.
228.	2351	1.700	2	= + 2 jours.
229.	2170	1.850	2	= + 36 heures.
230.	2581	1.900	3	= + 24 heures.
231.	1549	1.700	3	= + 18 heures.

A l'autopsie, on constate : n° 226, œdème et congestion intestinale; liquide dans la cavité abdominale; pas de lésions médullaires.

N° 227, hémorragie discrète dans la moelle cervicale sous-bulbaire. Rien dans la cavité abdominale.

N° 228, cavité abdominale normale; hémorragie dans la moelle cervicale et les tubercules quadrijumeaux.

N° 229, œdème et congestion intestinales; hémorragie dans la moelle cervicale sous-bulbaire.

N° 230, hémorragie discrète dans la moelle cervicale sous-bulbaire; congestion et œdèmes intestinaux; œdème péritonéal, liquide dans la cavité abdominale; congestion intense de l'utérus (il s'agit d'une lapine en gestation).

N° 231, rien dans les centres nerveux. Œdème et congestion de l'intestin.

Considérant ces quatre dernières expériences, on constate qu'une

toxine « stabilisée (?) » et chauffée à 56°-60° pendant deux heures, s'atténue au point de vue toxicité pour le lapin. Après un chauffage de deux heures à 56°, la dose mortelle de 0.02-0.025 monte à 0.1 centimètre cube.

Après un chauffage de 2 heures à 60°, la dose mortelle monte à 1 centimètre cube, la dose de 0 cmc. 5 n'ayant plus d'action toxique appréciable. La toxine n'acquiert pas, par le chauffage, des propriétés d'électivité toxique pour l'intestin ou le système nerveux. Si on admettait l'existence de deux componentes toxiques : l'entéro-toxine et la neuro-toxine (conformément aux suppositions des auteurs américains), il résulterait de ces essais qu'elles sont également sensibles à l'action du chauffage, s'atténuant et disparaissant en même temps sous l'influence de la chaleur. Il n'est donc pas possible, au moyen du chauffage, de mettre en évidence séparément ces deux componentes toxiques hypothétiques.

Des essais de séparation de ces deux componentes par la méthode de filtration à travers les membranes en collodion nous ont donné également des résultats négatifs.

b) Toxine liquide; voie intrapéritonéale; lapin.

Expérience du 25 juin 1923.

La toxine employée dans cette expérience a été préparée le 15 avril 1923 et gardée depuis sous toluol à la glacière. La dilution de toxine à titrer est contenue dans un volume total de 2 centimètres cubes.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans le péritoine en cmc.	Résultats
232.	1153	1.480	0,01	= survie. Aucun phénomène morbide.
233.	1103	1.650	0,01	= + 3 jours. Autopsie : hémorragies multiples le long du gros intestin; léger œdème.
234.	1118	1.480	0,02	= + 4 jours. Paralysie postérieure après trois jours. Autopsie : foyers hémorragiques dans la moelle ; œdème et hémorragies, gros intestin.
235.	1009	1.340	0,02	= + 3 jours. Paralysé après 48 heures.
236.	1174	1.200	0,04	= + 3 jours et demi. Autopsie : foyers hémorragiques au niveau de la portion terminale du cæcum.
237.	1165	1.510	0,04	= + 4 jours. Paralysie postérieure après 3 jours.
238.	1116	1.540	0,06	= + 3 jours. Paralysie après 48 heures. Autopsie : légère congestion de la portion terminale du gros intestin.
239.	1042	1.380	0,06	= + 3 jours. Autopsie : hémorragies dans le mésenthère.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans le péritoine en cmc.	Résultats
240.	1163	1.540	0,08	= + 4 jours. Paralysie après 3 jours. Autopsie : œdème gélatineux du cæcum.
241.	1061	1.330	0,08	= + 6 jours. Paralysé le troisième jour.
242.	1007	1.200	0,1	= survie. Diarrhée ; se remet.
243.	1157	1.680	0,1	= + 5 jours et demi. Autopsie : œdème du cæcum ; hémorragies.
244.	1049	1.210	0,12	= survie. Amaigrissement prononcé. L'animal a perdu 250 gr. en 10 jours.
245.	1131	1.950	0,12	= + 24 heures. Autopsie : négative (femelle pleine).
246.	1097	2.000	0,14	= + 5 jours. Paralysé après 3 jours. Autopsie : lésions hémorragiques étendues dans la moelle. Congestion intense et œdème du cœcum ; moins prononcé au niveau du gros intestin.
247.	1045	1.450	0,14	= + 5 jours. Paralysie du train postérieur après 48 heures.

Dose mortelle : 0 cmc. 02.

Expérience du 21 juillet 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente (un peu plus de trois mois de glacière).

248.	1223	1.080	0,015	= survie. Pas de phénomènes morbides.
249.	1229	1.030	0,015	= survie.
250.	1246	1.030	0,015	= survie.
251.	1292	1.050	0,0175	= survie.
252.	1284	1.100	0,0175	= survie.
253.	1265	1.070	0,0175	= + 4 jours. Paralysie postérieure après 3 jours.
254.	1228	1.080	0,02	= survie.
255.	1226	900	0,02	= + 10 jours. Autopsie : négative.
256.	1267	950	0,02	= survie.
257.	1243	980	0,025	= survie.
258.	1293	900	0,025	= + 48 heures. Autopsie : négative.
259.	1202	980	0,025	= survie.
260.	1230	900	0,03	= + 3 jours.
261.	1222	970	0,03	= survie.
262.	1201	930	0,03	= + 11 jours. Autopsie : négative.
263.	1278	980	0,035	= survie.
264.	1207	900	0,035	= + 10 jours.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée dans le péritoine en cmc.	Résultats
265.	1264	900	0,035	= + 3 jours. Paralysie postérieure après 48 heures.
266.	1298	920	0,04	= survie.
267.	1210	. 880	0,04	= survie. Paralysie antérieure après 4 jours ; se lève le cinquième ; il est complètement remis le sixième jour.
268.	1238	900	0,04	= survie. Aucun trouble.

Expérience du 13 septembre 1923.

La toxine employée dans cette expérience a été filtrée douze jours auparavant. Elle a été préparée dans les mêmes conditions que celles employées dans les expériences précédentes.

269.	1438	1.800	0,01	= survie.
270.	1422	1.400	0,02	= + 24 heures. Autopsie : négative.
271.	1346	1.800	0,02	= survie.
272.	1329	1.800	0,03	= + 5 jours. Diarrhée intense : 48 heures après, paralysie postérieure.
273.	1405	1.850	0,03	= survie.
274.	1310	1.730	0,03	= survie.
275.	1423	1.700	0,04	= survie.
276.	1392	1.620	0,04	= + 6 jours. Paralysie postérieure après 3 jours.
277.	1477	1.700	0,04	= + 15 jours. Autopsie : négative. Coccidiose.
278.	1356	1.250	0,05	= + 4 jours. Paralysé après 48 heures.
279.	1351	1.650	0,05	= + 7 jours Paralysie postérieure après 4 jours.
280.	1498	1.700	0,05	= + 7 jours Paralysie postérieure après 3 jours.
281.	1427	1.720	0,06	= + 6 jours.
282.	1462	1.800	0,06	= + 24 heures. Autopsie : femelle pleine.
283.	1364	1.650	0,07	= survie.
284.	1375	1.650	0,07	= + 3 jours et demi. Paralysie postérieure après 48 heures.
285.	1388	1.850	0,08	= + 5 jours. Paralysé après 4 jours.
286.	1479	1.650	0,08	= + 4 jours.
287.	1419	1.300	0,09	= + 4 jours.
288.	1321	1.400	0,09	= + 48 heures. Autopsie : négative.

Dose mortelle : 0 cmc. 08.

c) **Toxine liquide ; voie hypodermique ; lapin.**

Expérience du 25 juin 1923.

Toxine dysentérique préparée le 15 avril 1923.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée sous la peau en cmc.	Résultats
289.	1180	1.710	0,01	= survie.
290.	1171	1.700	0,01	= survie.
291.	1185	2.000	0,02	= survie.
292.	1124	1.500	0,02	= survie.
293.	1005	1.620	0,04	= + 2 jours et demi. Autopsie : négative.
294.	1002	1.450	0,04	= survie. Après 4 jours, paralysie postérieure; complètement remis le 7e jour.
295.	1175	1.470	0,06	= + 5 jours. Paralysé après 3 jours.
296.	1150	1.640	0,06	= + 4 jours.
297.	1032	1.400	0,08	= + 4 jours.
298.	1162	1.470	0,08	= survie. Paralysé après 4 jours ; complètement remis le 6e jour.
299.	1101	1.300	0,1	= survie.
300.	1113	1.360	0,1	= survie.
301.	1160	1.620	0,12	= + 3 jours et demi. Autopsie : congestion intense du gros intestin.
302.	1135	1.530	0,12	= + 4 jours. Autopsie : congestion générale de l'intestin grêle et du gros intestin ; foyers hémorragiques et œdème très prononcé du gros intestin.
303.	1006	1.350	0,14	= survie.
304.	1125	1.790	0,14	= + 4 jours et demi. Autopsie : foyers hémorragiques au niveau du gros intestin.
305.	1115	1.350	0,16	= survie.
306.	1048	1.870	0,16	= + 8 jours. Paralysie antérieure après 4 jours. Autopsie : foyers hémorragiques au niveau de la moelle cervicale ; œdème du gros intestin.
307.	491	1.500	0,18	= + 3 jours et demi. Autopsie : petits foyers hémorragiques du gros intestin.
308.	1134	1.650	0,18	= + 4 jours.
309.	1200	1.300	0,2	= + 5 jours. Autopsie : foyers hémorragiques multiples tout le long du trajet intestinal.
310.	1196	1.260	0,2	= + 3 jours. Paralysé après 48 heures. Rien du côté de l'intestin.
311.	1161	1.470	0,25	= + 4 jours. Autopsie : négative.

	Lapin N°	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée sous la peau en cmc.	Résultats
312.	1057	1.940	0,25	= + 5 jours. Paralysé après 3 jours. Autopsie : œdème très intense du gros intestin et surtout du cæcum.
313.	1160	1.800	0,3	= + 6 jours. Paralysie postérieure après 4 jours.
314.	1154	1.410	0,3	= survie. Paralysé après 3 jours ; se remet complètement.
315.	1166	1.660	0,35	= survie. Paralysé après 4 jours ; se remet complètement.
316.	1132	1.920	0,35	= + 5 jours. Phénomènes de paralysie postérieure. Autopsie : négative.
317.	1130	1.530	0,4	= + 8 jours. Autopsie : foyers hémorragiques du gros intestin.
318.	1145	1.400	0,4	= + 2 jours et demi. Autopsie : très léger œdème du cæcum.

Dose mortelle : 0 cmc. 35-0 cmc. 4.

Expérience du 21 juillet 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente.

Dix lapins de 700 à 850 grammes reçoivent sous la peau des quantités de toxine variant entre 0 cmc. 02 et 0 cmc. 4. Tous survivent, excepté celui inoculé avec 0 cmc. 03 (mort en douze jours, sans lésions appréciables) et celui inoculé avec 0 cmc. 3 (mort en trois jours). Autopsie négative.

Expérience du 13 août 1923.

Toxine dysentérique préparée le 1er août, n'ayant par conséquent que douze jours de glacière.

319.	1441	1.800	0,02	= + 7 jours.
320.	1491	1.680	0,03	= survie.
321.	1318	1.900	0,04	= survie.
322.	1478	1.850	0,04	= + 4 jours.
323.	1316	1.880	0,05	= + 7 jours Paralysé après 4 jours.
324.	1341	1.800	0,05	= survie.
325.	1430	1.820	0,06	= survie. Paralysie ; se remet.
326.	1431	1.670	0,06	= + 5 jours.
327.	1308	1.800	0,07	= + 4 jours. Paralysie après 3 jours.
328.	1432	1.650	0,07	= + 3 jours.
329.	1324	1.900	0,08	= + 7 jours Paralysie postérieure dès le 3e jour.
330.	1484	1.850	0,08	= + 20 jours (?). Autopsie : négative.
331.	1497	1.850	0,1	= + 4 jours
332.	1480	1.800	0,1	= + 48 heures.

Discussion des résultats obtenus sur le lapin avec la toxine liquide.

Si l'on considère l'ensemble des titrages dont nous venons d'exposer les détails, il ressort que, chez le lapin, c'est la voie intraveineuse qui, de même que pour les titrages effectués avec la toxine solide, est de beaucoup le mode le plus sévère d'inoculation. Une dose mortelle provoque presque régulièrement des paralysies suivies de la mort de l'animal en quelques jours. A l'autopsie, on trouve des lésions constantes du système nerveux ; les lésions intestinales sont, par contre, rares. Si la quantité de toxine inoculée dépasse de beaucoup une dose mortelle, l'animal succombe rapidement (dix-huit à vingt-quatre heures) et les lésions macroscopiques du système nerveux peuvent manquer ; dans ces cas, on constate une fréquence plus grande des lésions abdominales : œdème du péritoine, liquide dans la cavité abdominale, etc.

La constance des résultats obtenus par voie intraveineuse, avec la toxine liquide, semble être en relation directe avec deux facteurs, très importants, que nous avons étudiés assez incomplètement dans nos expériences, mais qui mériteraient une étude plus systématique. Ces deux facteurs sont, d'une part le poids de l'animal, de l'autre l'âge de la toxine employée. Discutons tout d'abord ce dernier facteur. Il semble, d'après nos recherches, que la toxine dysentérique, pareille en cela aux autres toxines microbiennes, subisse un affaiblissement progressif, accusé surtout pendant les premiers mois de conservation à la glacière (sous toluène et dans l'obscurité). Cet affaiblissement est évident si l'on compare les résultats des expériences du 22 et du 24 avril à ceux des expériences du 1er septembre, et surtout celles du 8 et du 11 septembre 1923 ainsi que du 4 avril 1928. La dose limite mortelle qui, neuf à dix jours après la préparation de la toxine était, par cette voie, située entre 0 cmc. 01 et 0 cmc. 0125, devient 0 cmc. 0175 à 0 cmc. 02 trois mois après, donc près du double (voir expérience du 21 juillet 1923). Un mois plus tard, c'est encore avec 0 cmc. 02 qu'on tue le lapin par la voie intraveineuse. Le cinquième mois, la toxine semblait stabilisée au point de vue toxique. Les expériences du 8 et du 11 septembre 1923, faites avec la même toxine, prouvent le contraire, c'est-à-dire indiquent une nouvelle diminution du titre toxique survenue brusquement et assez marquée. Dans l'expérience du 8 septembre, la dose minima mortelle est devenue 0 cmc. 025 ; dans l'expérience du 11 septembre, cette dose est même insuf-

fisante pour assurer la constance des résultats. De nouveaux titrages, exécutés vers le cinquième et le sixième mois, nous montrent une certaine stabilité du titre toxique. Au delà de cette date (six mois après la préparation), la toxicité se maintient à un niveau relativement constant à peu près pendant dix-huit mois (voir expérience du 21 février 1925). Nous étions enclins, à cette époque, à considérer notre toxine comme étant définitivement stabilisée, comparable en cela avec les toxines diphtériques, qui ne montrent plus ordinairement des variations appréciables du titre toxique après un pareil délai de conservation. Plusieurs titrations de contrôle, pourtant, pratiquées depuis, nous indiquèrent qu'une nouvelle diminution de la toxicité était survenue. L'expérience du 4 avril 1928 nous montra que cette diminution du titre toxique est devenue considérable. La toxine, qui tuait le lapin par voie intraveineuse à la dose de 0 cmc. 02, ne le tue plus qu'à une dose cinquante fois plus grande (1 centimètre cube).

Il y a pourtant certaines irrégularités dans des titrages quelquefois très rapprochés de la même toxine, qui ne peuvent être expliquées par la diminution du titre toxique ; nous n'avons pas observé des altérations survenant si brusquement au cours de nos recherches (voir, par exemple, les expériences du 8 et du 11 septembre 1923). Il faut, croyons-nous, admettre que nous avons affaire dans des cas pareils avec des différences de sensibilité des animaux causées par leurs poids, âges ou races. Il se dégage de l'ensemble de nos expériences avec la toxine dysentérique que la susceptibilité des lapins est sous l'influence directe de ces trois conditions. Nous avons nettement l'impression qu'un lapin est d'autant plus sensible à la même quantité de toxine dysentérique que son poids est plus élevé (donc, l'animal est plus âgé), et, réciproquement, plus il est jeune, mieux il supporte l'inoculation de cette toxine.

Nous ne pouvons sûrement pas conclure d'une façon trop absolue d'après nos seules expériences. De nouvelles recherches seraient nécessaires pour préciser cette notion. Il nous semble pourtant assez justifié (voir surtout l'expérience du 11 novembre 1923) de faire cette remarque et de maintenir notre conclusion pour les animaux dont les poids sont compris entre 1.000 et 2.000 grammes (les animaux de 1.000 grammes étant considérés comme représentant les plus résistants ; ceux de 1.800-2.000 grammes les plus sensibles).

Enfin, une dernière question, qu'il serait utile peut-être d'élu-

cider, est celle de la sensibilité par rapport à la race des lapins. Nous avons observé des différences assez notables entre des animaux provenant de différents élevages et de races différentes. Les lapins noirs, de petite taille, à oreilles courtes, sont, d'après nos observations, ceux qui représentent les individus les plus résistants.

L'ensemble de ces constatations est, croyons-nous, suffisant pour expliquer, en partie, les divergences observées jusqu'à présent en ce qui concerne les titrages sur le lapin.

Des titrages rigoureux, comparables en cela à ceux qu'on pratique pour la toxine et l'antitoxine diphtériques, ne seraient réalisables, d'après nos observations, qu'en employant une toxine bien stabilisée (ce qui, d'après nos recherches, n'est pas possible dans le cas de la toxine dysentérique liquide), des animaux dont les poids fussent rigoureusement compris entre 1.450 et 1.550 grammes, appartenant à une même race et provenant, si possible, du même élevage. Dans notre pays, ces dernières conditions sont presque irréalisables, de sorte qu'au point de vue pratique il serait préférable de fixer le choix sur la souris, qui présente à cet égard des avantages considérables.

Nous faisons les mêmes remarques que pour la toxine « solide », en ce qui concerne les deux autres voies employées: les voies intrapéritonéale et sous-cutanée. Aux causes provoquant l'inconstance des résultats obtenus par la voie veineuse, ces deux derniers procédés en ajoutent de nouvelles, d'ordre purement technique (surtout pour la voie intrapéritonéale).

Il faut enfin mentionner les expériences avec des toxines chauffées. Nous n'avons pas réussi à séparer les deux propriétés toxiques (nerveuse et intestinale) de la toxine dysentérique par l'action de la chaleur. Une température de 58-60° agit après le même temps d'exposition sur ces deux propriétés. Nos résultats furent, de même, négatifs en utilisant la méthode de filtration à travers les membranes en collodion.

2. — TITRAGE SUR LA SOURIS.

a) Toxine liquide ; voie intraveïneuse; souris.

Expérience du 22 avril 1923.

Toxine du 15 avril 1923 qui tue le lapin avec une dose de 0 cmc. 01-0 cmc. 0125, par voie intraveineuse.

Les dilutions diverses, injectées dans la veine, chez la souris, sont contenues dans un volume uniforme de 0 cmc. 25.

Souris 16-17 grammes dans la veine :

1.	1/4 cmc. dil.	1/125e	= 0 cmc. 002	— —
2.	—		= 0 cmc. 002	= - -
3.	—	1/100e	= 0 cmc. 0025	= + 48 heures.
4.	—		—	= + 48 heures.
5.	—		—	= + 48 heures.
6.	—	1/87.51	= 0 cmc. 0027	= + 48 heures.
7.	—		—	= — * (1).
8.	—	1/75e	= 0 cmc. 0033	= + 48 heures.
9.	—		—	= + 48 heures.
10.	—		—	= — *
11.	—	1/50e	= 0 cmc. 005	= + 24 heures.
12.	—		—	= + 48 heures.
13.	—	1/25e	= 0 cmc. 01	= + 16 heures.
14.	—		—	= + 3 jours. Paralysie postérieure.

Dose mortelle : 0 cmc. 0025.

Expérience du 16 juillet 1923.

Autre toxine préparée le 16 avril 1923. Inoculée dans les mêmes conditions. Cette toxine a trois mois de glacière.

Souris 15-16 grammes, dans la veine :

15.	1/4 cmc. dil.	1/100e	= 0 cmc. 0025	= + 58 heures.
16.	—		—	= —
17.	—		—	= —
18.	—	1/75e	= 0 cmc. 0033	= + 90 heures.
19.	—		—	= —
20.	—		—	= + 90 heures.
21.	—	1/50e	= 0 cmc. 005	= + 52 heures.
22.	—		—	= + 3 jours. Paralysie postérieure.
23.	—		—	= —
24.	—	1/25e	= 0 cmc. 001	= + 48 heures.
25.	—		—	= + 3 jours.
26.	—		—	= + 3 jours.

Expérience du 1er août 1923.

Toxine fraîche filtrée le 1er août 1923.
Inoculations dans les mêmes conditions.

Souris 15-16 grammes dans la veine :

27.	1/4 cmc. dil.	1/100e	= 0 cmc. 0025	= + 4 jours. Paralysie le troisième jour.
28.	—		—	= —
29.	—		—	= —
30.	—	1/75e	= 0 cmc. 0033	= + 2 jours.
31.	—		—	= + 2 jours.
32.	—		—	= + 3 jours.
33.	—	1/50e	= 0 cmc. 005	= + 24 heures.
34.	—		—	= + 2 jours.
35.	—		—	= + 3 jours.
36.	—	1/25e	= 0 cmc. 01	= + 2 jours.
37.	—		—	= + 2 jours.
38.	—		—	= + 3 jours.

(1) Les animaux marqués d'un * n'ont pas reçu toute la dose de toxine, par suite d'une erreur de technique.

Expérience du 2 août 1923.

Autre toxine fraîche (filtrée le 1er août 1923). Mêmes conditions.

Souris 15-16 grammes dans la veine :

39.	1/4 cmc. dil. 1/100e	= 0 cmc. 0025	= —	
40.	—	—	= —	
41.	—	—	= —	
42.	— 1/75e	= 0 cmc. 0033	= +	4 jours.
43.	—	—	= —	
44.	—	—	= —	
45.	—	—	= —	
46.	— 1/50e	= 0 cmc. 005	= +	2 jours.
47.	—	—	= +	2 jours.
48.	—	—	= +	2 jours.
49.	—	—	= +	3 jours.
50.	— 1/25e	= 0 cmc. 01	= +	24 heures.
51.	—	—	= +	3 jours.

Expérience du 2 août 1923.

Toxine du 15 avril 1923, ayant par conséquent trois mois et demi de glacière.

Elle tuait le lapin à la dose de 0 cmc. 01-0 cmc. 0125 par voie intraveineuse et la souris (voir expérience du 22 avril 1923) à la dose de 0 cmc. 0025, par la même voie.

52.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 0025	= —	
53.	— —	—	= —	
54.	— —	0 cmc. 0033	= +	48 heures.
55.	— —	—	= +	48 heures.
56.	— —	—	= +	3 jours.
57.	— —	—	= —	
58.	— —	0 cmc. 005	= +	48 heures.
59.	— —	—	= +	4 jours.
60.	— —	—	= +	4 jours.
61.	— —	—	= +	4 jours.
62.	— —	0 cmc. 01	= +	2 jours.
63.	— —	—	= +	4 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 0033.

Expérience du 22 août 1923.

Même toxine (du 15 avril 1923) que dans l'expérience précédente.

Mêmes conditions techniques. Toxine ayant un peu plus de quatre mois de glacière, sous toluol.

64.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 0025	= —	
65.	— —	—	= —	
66.	— —	—	= —	
67.	— —	—	= —	
68.	— —	—	= —	
69.	— —	0 cmc. 0033	= —	
70.	— —	—	= —	
71.	— —	—	= —	
72.	— —	0 cmc. 004	= +	2 jours.
73.	— —	—	= +	2 jours.
74.	— —	—	= —	
75.	— —	—	= —	

76.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 005	= +	36 heures.
77.	—	—	= +	2 jours.
78.	—	—	= —	
79.	—	—	= —	

Conclusion : la quantité de toxine utilisée est au-dessous de la dose-limite mortelle.

Expérience du 28 août 1923.

Répétition de l'expérience précédente. Même toxine, mêmes conditions techniques.

80.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 005	= +	4 jours.
81.	—	—	= —	
82.	—	—	= —	
83.	—	0 cmc. 0075	= +	30 heures.
84.	—	—	= +	36 heures.
85.	—	—	= +	4 jours 1/2.
86.	—	—	= —	
87.	—	0 cmc. 01	= +	3 jours.
88.	—	—	= +	3 jours 1/2.
89.	—	0 cmc. 01	= +	4 jours.
90.	—	—	= —	
91.	—	0 cmc. 015	= +	2 jours.
92.	—	—	= +	3 jours.
93.	—	—	= +	3 jours.
94.	—	—	= —	
95.	—	0 cmc. 02	= +	24 heures.
96.	—	—	= +	2 jours.
97.	—	—	= +	3 jours.
98.	—	—	= +	3 jours.

Dose sûrement mortelle (dans la veine) : 0 cmc. 02.

Expérience du 5 septembre 1923.

Expérience destinée à contrôler le titre établi par le dosage antérieur. Même toxine, mêmes conditions techniques.

99.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 005	= —	
100.	—	—	= —	
101.	—	0 cmc. 01	= —	
102.	—	—	= +	4 jours.
103.	—	0 cmc. 02	= +	2 jours.
104.	—	—	= +	3 jours 1/2.
105.	—	0 cmc. 04	= +	2 jours.
106.	—	—	= +	3 jours.

Expérience du 8 septembre 1923.

Même expérience que précédemment effectuée avec la même toxine et dans les mêmes conditions sur huit souris de 15-16 grammes.

Le titre toxique est le même ; 0 cmc. 02 (toxine du 15 avril 1923) tue à coup sûr la souris de 15-16 grammes en deux à trois jours.

Expérience du 18 septembre 1923.

Toxine filtrée le 1er août 1923 (voir expérience du 1er août 1923).

107.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 0025	= +	30 heures.
108.	—	—	= +	48 heures.
109.	—	—	= +	2 jours 1/2.

110.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 0025	= —	
111.	— —	0 cmc. 0033	= +	24 heures.
112.	— —	—	= +	24 heures.
113.	— —	—	= +	30 heures.
114.	— —	—	= —	
115.	— —	0 cmc. 005	= +	48 heures.
116.	— —	—	= +	48 heures.
117.	— —	—	= —	
118.	— —	—	= —	
119.	— —	0 cmc. 01	= +	24 heures.
120.	— —	—	= +	48 heures.
121.	— —	—	= +	48 heures.
122.	— —	—	= +	2 jours 1/2.
123.	— —	—	= —	(1)
125.	— —	0 cmc. 02	= +	30 jours.
126.	— —	—	= +	48 heures.
127.	— —	—	= +	2 jours 1/2.
128.	— —	0 cmc. 02	= +	2 jours 1/2.
129.	— —	0 cmc. 04	= +	24 heures.
130.	— —	—	= +	24 heures.
131.	— —	—	= +	48 heures.
132.	— —	—	= +	48 heures.
133.	Souris 17-18 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 0025	= +	2 jours 1/2.
134.	— —	—	= —	
135.	— —	0 cmc. 0033	= —	
136.	— —	—	= —	
137.	— —	0 cmc. 005	= +	24 heures.
138.	— —	—	= +	24 heures.
139.	— —	0 cmc. 01	= +	1 jour 1/2.
140.	— —	—	= +	2 jours.

Expérience du 20 septembre 1923.

Toxine du 15 avril 1923. Nouveau titrage (un peu plus de cinq mois de glacière).

141.	Souris 15-16 gr. reçoit dans la veine	0 cmc. 005	= +	48 heures.
142.	— —	—	= —	
143.	— —	—	= —	
144.	— —	0 cmc. 01	= +	48 heures.
145.	— —	—	= —	
146.	— —	—	= —	
147.	— —	0 cmc. 02	= +	24 heures.
148.	— —	—	= +	36 heures.
149.	— —	—	= +	2 jours.
150.	— —	0 cmc. 05	= +	36 heures.
151.	— —	—	= +	2 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 02.

Expérience du 12 mars 1925.

Même toxine que dans l'expérience précédente (près de deux ans de glacière).

Inoculation par voie endoveineuse de la souris sous un volume fixe (0 cmc. 25).

(1) L'inoculation n'a pas réussi.

	Poids en gr.	Quantité de toxine inoculée en cmc.	Résultats
152.	15-16	0 cmc. 0033	= survie.
153.	—	0 cmc. 0033	= survie.
154.	—	0 cmc. 005	= survie.
155.	—	0 cmc. 005	= survie.
156.	—	0 cmc. 01	= + 2 jours.
157.	—	0 cmc. 01	= + 3 jours.
158.	—	0 cmc. 025	= + 3 jours.
159.	—	0 cmc. 025	= + 2 jours.
160.	—	0 cmc. 025	= + 2 jours.
161.	—	0 cmc. 03	= + 2 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 01.

Expérience du 8 avril 1925.

Même toxine, inoculée dans les mêmes conditions (deux ans de glacière).

162.	15-16	0 cmc. 01	= + 3 jours.
163.	—	0 cmc. 01	= + 2 jours.
164.	—	0 cmc. 00833	= + 3 jours.
165.	—	0 cmc. 00833	= + 2 jours.
166.	—	0 cmc. 00833	= + 3 jours.
167.	—	0 cmc. 00833	= + 3 jours.
168.	—	0 cmc. 00624	= + 4 jours.
169.	—	0 cmc. 00624	= survie.
170.	—	0 cmc. 00624	= survie.

Dose mortelle : 0 cmc. 01.

Expérience du 2 avril 1928.

Même toxine inoculée dans les mêmes conditions (cinq ans de séjour sous toluol à la glacière).

171.	15-16	0 cmc. 02	= survie.
172.	—	0 cmc. 02	= survie.
173.	—	0 cmc. 05	= survie.
174.	—	0 cmc. 05	= survie.
175.	—	0 cmc. 10	= survie.
176.	—	0 cmc. 10	= survie.
177.	—	0 cmc. 25	= survie.
178.	—	0 cmc. 25	= + 10 heures.
179.	—	0 cmc. 25	= survie.
180.	—	0 cmc. 50	= + 24 heures.
181.	—	0 cmc. 50	= + 5 heures.
182.	—	0 cmc. 50	= + 10 heures.
183.	—	0 cmc. 50	= + 24 heures.

Dose mortelle : 0 cmc. 50.

b) **Toxine liquide ; voie intrapéritonéale ; souris.**

Expérience du 22 avril 1923.

Toxine du 25 avril 1923. Les résultats obtenus chez le lapin avec cette même toxine et par la même voie ne sont pas assez concluants. Par voie intraveineuse, chez la souris de 15-16 grammes, la dose sûrement mortelle est représentée (à la même date) par 0 cmc. 0025.

Sur douze souris inoculées (184-196) dans le péritoine avec des quantités variant entre 0 cmc. 0025 et 0 cmc. 01, une seule a succombé avec 0 cmc. 01 ; les onze autres ont survécu, ne présentant aucun trouble.

Expérience du 5 mai 1923.

Douze souris (197-208) de 15-16 gr., inoculées dans le péritoine avec des doses de la même toxine que précédemment, variant entre 0 cmc. 01 et 0 cmc. 05. Toutes les souris ayant reçu 0 cmc. 02 et plus succombent en deux à trois jours.

Expérience du 8 mai 1923.

Utilisant la même toxine, on cherche à préciser la dose toxique, sûrement mortelle, par voie intrapéritonéale.

209.	Souris 15-16 gr. reçoit ds le péritoine	0 cmc. 02	= +	40 heures.
210.	— —	—	= +	60 heures.
211.	— —	0 cmc. 0166	= +	72 heures.
212.	— —	—	= —	
213.	— —	0 cmc. 0125	= +	72 heures.
214.	— —	—	= —	
215.	— —	0 cmc. 01	= —	
216.	— —	—	= —	

Dose mortelle : 0 cmc. 02.

Expérience du 22 août 1923.

Nouveau titrage de la toxine préparée le 14 avril 1923.
Elle tuait la souris par voie intrapéritonéale à la dose de 0 cmc. 02 (voir expérience du 5 mai 1923 et celle du 8 mai 1923).

217.	Souris 15-16 gr. reçoit ds le péritoine	0 cmc. 005	= —	
218.	— —	—	= —	
219.	— —	0 cmc. 01	= +	48 heures.
220.	— —	—	= —	
221.	— —	0 cmc. 025	= —	
222.	— —	—	= —	

Expérience du 28 août 1293.

223.	Souris 15-16 gr. reçoit ds le péritoine	0 cmc. 01	= —	
224.	— —	—	= —	
225.	— —	0 cmc. 015	= —	
226.	— —	—	= —	
227.	— —	0 cmc. 02	= —	
228.	— —	—	= —	
229.	— —	0 cmc. 04	= —	
230.	— —	—	= —	
231.	— —	0 cmc. 066	= +	3 jours.
232.	— —	—	= +	4 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 066.

c) **Toxine liquide ; voie hypodermique ; souris.**

Expérience du 3 mai 1923.

Toxine dysentérique filtrée le 15 mai 1923 et gardée sous toluol à la glacière. Les différentes dilutions sont contenues dans un volume uniforme de 0 cmc. 5.

233.	Souris 15-16 gr. reçoit sous la peau	0 cmc. 1	= +	70 heures.
234.	—	—	= +	70 heures.
235.	—	0 cmc. 066	= +	48 heures.
236.	—	—	= +	72 heures.
237.	—	—	= +	80 heures.
238.	—	0 cmc. 05	= +	48 heures.
239.	—	—	= +	48 heures.
240.	—	—	= +	80 heures.
241.	—	0 cmc. 025	= +	4 jours.
242.	—	—	= +	3 jours 1/2.
243.	—	—	= +	4 jours.
244.	—	0 cmc. 02	= —	
245.	—	—	= —	
246.	—	—	= —	
247.	—	0 cmc. 0166	= —	
248.	—	—	= —	
249.	—	—	= —	
250.	—	0 cmc. 0125	= —	
251.	—	—	= —	
252.	—	—	= —	
253.	—	0 cmc. 01	= —	
254.	—	—	= —	

Dose mortelle : 0 cmc. 025.

Expérience du 1er août 1923.

Toxine filtrée le 1er août 1923. Mêmes conditions expérimentales. Cette toxine tue la souris par voie intraveineuse à la dose de 0 cmc. 0033.

255.	Souris 15-16 gr. reçoit sous la peau	0 cmc. 05	= +	3 jours.
256.	—	—	= +	4 jours.
257.	—	—	= +	4 jours.
258.	—	0 cmc. 033	= +	3 jours.
259.	—	—	= +	2 jours.
260.	—	—	= —	
261.	—	0 cmc. 025	= +	2 jours.
262.	—	—	= +	3 jours.
263.	—	—	= —	

Expérience du 2 août 1923.

Nouveau titrage de la toxine filtrée le 15 avril 1923 (trois mois et demi de glacière). Elle tuait la souris par la même voie à la dose de 0 cmc. 025 (voir expérience du 5 mai 1923).

264.	Souris 15-16 gr. reçoit sous la peau	0 cmc. 1	= +	48 heures.
265.	—	—	= +	48 heures.
266.	—	—	= +	72 heures.
267.	—	0 cmc. 05	= +	48 heures.

268.	Souris 15-16 gr. reçoit	sous la peau	0 cmc. 05	= + 48 heures.
269.	—	—	—	= + 70 heures.
270.	—	—	0 cmc. 033	= + 3 jours.
271.	—	—	—	= + 4 jours.
272.	—	—	—	= —

Dose mortelle : 0 cmc. 033.

Expérience du 22 août 1923.

Même toxine que dans l'expérience ci-dessus (quatre mois de glacière).

273.	Souris 15-16 gr. reçoit	sous la peau	0 cmc. 01	= —
274.	—	—	—	= —
275.	—	—	—	= —
276.	—	—	—	= —
277.	—	—	0 cmc. 015	= + 3 jours.
278.	—	—	—	= —
279.	—	—	0 cmc. 02	= -
280.	—	—	—	= —
281.	—	—	—	= —
282.	—	—	—	= —
283.	—	—	0 cmc. 025	= —
284.	—	—	—	= —
285.	—	—	0 cmc. 04	= + 70 heures.
286.	—	—	—	= + 90 heures.
287.	—	—	0 cmc. 066	= + 4 jours.
288.	—	—	—	= + 5 jours.

Dose mortelle : 0 cmc. 04.

Discussion des résultats chez la souris

La sensibilité de la souris pour la toxine liquide est comparable à celle que nous avons observée lors de l'inoculation de corps microbiens desséchés (toxine solide). La voie intraveineuse est de beaucoup la plus sévère. Si la dose tuant à coup sûr par cette voie est par exemple 1/400e de centimètre cube d'une toxine récemment préparée, pour obtenir les mêmes résultats avec la même toxine, par la voie péritonéale, nous devons employer 1/50e de centimètre cube, par voie hypodermique 1/40e de centimètre cube.

Les écarts entre la voie péritonéale et la voie hypodermique sont pourtant beaucoup moins marqués pour la toxine liquide que pour les corps microbiens desséchés.

Comparée au lapin, la souris est infiniment moins sensible à l'inoculation de la toxine dysentérique (Shiga) liquide. La dose, pour tuer la souris par voie intraveineuse, est en chiffres relatifs d'un cinquième de la dose nécessaire pour tuer le lapin par la même voie. En chiffres absolus, c'est-à-dire rapportés au kilo-

gramme d'animal sensible, la souris est vingt fois moins sensible que le lapin à la toxine dysentérique liquide, fraîchement préparée et inoculée par voie intraveineuse. Il ressort de nos essais avec une toxine liquide vieillie que la toxicité de cette toxine diminue beaucoup plus pour la souris que pour le lapin, et conséquemment l'écart entre les doses absolues nécessaires pour tuer ces deux espèces animales augmente proportionnellement.

CONSIDÉRATIONS SOMMAIRES SUR LES TITRAGES DES TOXINES EN GÉNÉRAL

Indifféremment de la forme sous laquelle on emploie la toxine dysentérique du bacille de Shiga, solide (corps microbiens tués à 58°) ou liquide, la voie intraveineuse, tant pour le lapin que pour la souris, représente le mode d'inoculation la plus sévère; vient ensuite la voie intrapéritonéale et, enfin, la voie hypodermique.

Pour tuer un lapin par la voie hypodermique, il faut employer une quantité de toxine de trente à quarante fois plus forte que celle qui serait nécessaire par voie intraveineuse. Chez la souris, cet écart entre les doses nécessaires, par voie veineuse ou par voie hypodermique, est un peu moins marqué: en général, une dose dix fois plus forte que celle qui tue la souris par voie intraveineuse est suffisante pour la tuer par voie sous-cutanée. En ce qui concerne la constance des résultats, les voies intraveineuse et sous-cutanée paraissent être celles qui offrent les résultats les plus réguliers, chez le lapin comme chez la souris.

Ces résultats sont, en tous cas, beaucoup plus constants que ceux obtenus par la voie péritonéale. Cette régularité s'accentue encore quand on emploie une toxine liquide au lieu de corps microbiens tués, et quand on expérimente sur des animaux ne pesant pas moins de 1500 grammes (pour le lapin) ou de 15 grammes (pour la souris).

Un léger excédent de poids ne semble pas influencer les résultats expérimentaux, tandis qu'il n'en est pas de même pour les animaux possédant des poids inférieurs à ceux-ci.

L'âge et la race, tant pour le lapin que pour la souris, semblent jouer un rôle assez important en ce qui concerne la régularité des résultats.

Nous avions cru, au cours de ces expériences, pouvoir arrêter notre choix à la toxine liquide, qui se prêtait mieux qu'une

émulsion relativement instable de corps microbiens desséchés aux inoculations par la voie endoveineuse. Le fait de ne pas avoir réussi à obtenir une *stabilisation* définitive de la toxine liquide du bacille de Shiga nous indique que cette toxine ne se comporte pas en cela comme la toxine diphtérique, et par conséquent n'est pas propre à un emploi similaire dans les expériences de titration des sérums.

Nous devons mentionner, en ce qui concerne les lésions chez ces deux espèces animales, que, tandis que chez le lapin la toxine dysentérique donne presque régulièrement des lésions hémorragiques dans le système nerveux, chez la souris nous n'avons pas observé d'altérations analogues.

Un mot encore sur les différences de sensibilité de ces deux espèces animales. L'écart constaté entre la dose de toxine mortelle pour le lapin et celle nécessaire pour tuer une souris diminue considérablement par le vieillissement de la toxine. Tandis qu'avec une toxine fraîchement préparée la dose-limite mortelle pour la souris représente en général un cinquième de celle nécessaire pour tuer un lapin, les différences sont moins marquées quand on utilise une toxine ancienne : la dose mortelle pour la souris n'est plus que la moitié de celle nécessaire pour tuer un lapin (voie intraveineuse).

En général, la différence entre la sensibilité de la souris et celle du lapin est beaucoup moins prononcée quand on emploie une toxine liquide que lorsque l'on utilisait des corps microbiens tués par la chaleur.

DEUXIÈME PARTIE

1. — ESSAIS DE TITRATION DE SÉRUMS IMMUNS.

Nous avons entrepris ces expériences à un moment où la Commission de standardisation des sérums thérapeutiques de la Société des Nations n'avait pas encore proposé *une unité-étalon* pour la mesure des propriétés antitoxiques du sérum antidysentérique. Ces essais, par conséquent, sont en nombre assez restreint, car bientôt après leur commencement, l'Institut sérothérapique de l'Etat danois nous ayant envoyé le sérum-étalon, nous commençâmes des titrations comparatives avec ce sérum-standard, ce qui nous permit d'exprimer nos résultats en unités

antitoxiques correspondant à la définition qui venait d'être proposée.

Le fait d'avoir accordé, dans nos expériences, plus d'importance à la titration des toxines, nous semblait assez justifié pour les raisons suivantes: il fallait d'abord, par des essais répétés et sur un grand nombre d'animaux, établir d'une manière convaincante le choix à faire quant à l'espèce animale préférable pour ces titrations. Il fallait ensuite déterminer la voie la meilleure pour l'administration du produit toxique et fixer en même temps certaines conditions techniques relatives aux avantages — s'il y en a — de travailler avec une toxine liquide ou une toxine solide (corps microbiens tués par la chaleur). Ces faits une fois établis, il restait encore, si on s'arrêtait à la toxine liquide, la question des toxines fraîches ou de celles « stabilisées ».

Ce n'est qu'après ce travail fait que se posait la question de la titration d'un sérum immun. Nous avons, dans ces essais, examiné plusieurs sérums de provenance différente vis-à-vis d'une même toxine dont la dose mortelle était soigneusement établie préalablement.

Les mélanges de toxine + sérum étaient inoculés après un séjour d'une demi-heure à la température de la chambre.

Le mode d'introduction, chez les deux espèces animales, lapin et souris, a été fait exclusivement par la voie intraveineuse.

Voici quelques protocoles d'expériences :

Expérience du 1er septembre 1923 : Lapin.

Toxine préparée le 15 avril 1923. Dose mortelle pour le lapin dans la veine : 0 cmc. 02.

On prend dix doses mortelles, qu'on mélange avec des dilutions différentes d'un sérum antidysentérique I. P. Une demi-heure à la température de la chambre.

Les dilutions de sérum sont contenues dans un volume uniforme de 2 centimètres cubes et, avec les dix doses mortelles de toxine, le volume total à inoculer à un lapin est de : 2 cmc. 2.

	Lapin N°	Poids en gr.			Résultats
1.	1539	1.510	reçt ds la veine	1/400e sérum + 0,2 T	= + 21 jours.
2.	1409	1.350	—	—	= + 6 jours.
3.	1538	1.590	—	1/200e sérum + 0,2 T	= + 9 jours.
4.	1503	1.510	—	—	Paralysé après 3 j. = survie.
5.	1530	1.470	—	1/100e sérum + 0,2 T	= survie.
6.	1567	1.520	—	—	= survie.
7.	1554	1.470	—	1/50e sérum + 0,2 T	= survie.
8.	1502	1.490	—	—	= + 12 jours.

Expérience du 8 septembre 1923.

Même toxine que dans l'expérience précédente. Dix doses mortelles avec les différentes dilutions du sérum à titrer (sérum I. P.). Une demi-heure de contact à la température de la chambre. Volume total : 2 cmc. 2 pour un lapin.

	Lapin N°	Poids en gr.			Résultats
9.	1670	1.500	reçt ds la veine	1/800e sérum + 0,2 T	= + 4 jours.
10.	1604	1.450	—	—	Paralysé après 2 j. = survie.
11.	1662	1.530	—	1/600e sérum + 0.2 T	= + 5 jours.
12.	1665	1.430	—	—	Paralysie antér. = survie.
13.	1617	1.480	—	1/400e sérum + 0.2 T	= survie.
14.	1274	1.620	—	—	= + 4 jours.
15.	1689	1.350	—	1/200e sérum + 0.2 T	= survie.
16.	1677	1.520	—	—	= survie.
17.	1637	1.550	—	1/100e sérum + 0.2 T	= survie.
18.	1614	1.350	—	—	= survie.
19.	1623	1.350	—	1/50e sérum + 0.2 T	= survie.
20.	1652	1.600	—	—	= survie.

Expérience du 5 septembre 1923 : Souris.

Même toxine que dans les titrations précédentes. Elle tue la souris à la dose de 0 cmc. 02 par voie intraveineuse. Sérum I. P.

Les dilutions du sérum à titrer sont faites dans un volume de 0 cmc. 05 avec de l'eau physiologique à 8,5 ‰ pour chaque animal.

Le mélange de sérum-toxine contient, sur un volume total de 0 cmc. 25, dix doses mortelles de toxine (0.2) et la quantité de sérum à titrer. Une demi-heure à la température du laboratoire.

Souris de 15-16 gr. reçoit dans la veine :

1.	0 cmc. 05 dil.	1/80e (1/1600e) S + 0.2 T	= + 2 jours.
2.	—	1/40e (1/800e) S + 0.2 T	= + 2 jours 1/2.
3.	—	—	= + 2 jours 1/2.
4.	—	—	= + 3 jours 1/2.
5.	—	1/20e (1/400e) S + 0.2 T	= + 4 jours.
6.	—	—	= + 6 jours.
7.	—	—	= + 4 jours.
8.	—	—	= +
9.	—	—	= —
10.	—	—	= —
11.	—	1/10e (1/200e) S + 0.2 T	= —
12.	—	—	= —
13.	—	—	= —
14.	—	—	= —
15.	—	—	= —
16.	—	1/5e (1/100e) S + 0.2 T	= + 5 jours.
17.	—	—	= —
18.	—	—	= —
19.	—	—	= —
20.	—	—	= —
21.	—	1/2.5 (1/50e) S + 0.2 T	= —
22.	—	—	= —
23.	—	—	= —
24.	—	—	= —
25.	—	—	= —

Expérience du 11 septembre 1923 : Souris.

Titration comparée de deux sérums préparés à l'Institut de Bucarest: sérum type P et sérum type Shiga.

Le sérum P a été obtenu de chevaux immunisés avec des cultures intégrales de différentes souches de bacilles dysentériques (Shiga, Flexner, Y, S et types intermédiaires isolés dans le pays). Le sérum type Shiga est obtenu par l'immunisation des chevaux exclusivement avec de la toxine filtrée (souche Shiga). La toxine employée dans cette titration est active à la dose de 0 cmc. 01 par voie intraveineuse chez la souris.

On procède comme dans les autres essais de titration :

Mélange de la dilution respective de sérum (volume : 0 cmc. 05) avec 0 cmc. 2 toxine (qui représente dans cette expérience vingt doses mortelles). Les mélanges sont gardés une demi-heure à la température du laboratoire.

Voici les détails de cette expérience :

Témoins (toxine seule) :

1.	Souris 15-16 gr., dans la veine:	0 cmc. 005	toxine	=	—
2.	—	0 cmc. 01	—	=	+ 48 heures.
3.	—	—	—	=	+ 3 jours.
4.	—	0 cmc. 02	—	=	+ 48 heures.
5.	—	—	—	=	+ 3 jours.
6.	—	0 cmc. 04	—	=	+ 48 heures.
7.	—	—	—	=	+ 70 heures.

Sérum type Shiga.

Souris de 15-16 gr. reçoit dans la veine :

1.	0 cmc. 05 dil. 1/40e (1/800e)	S + 0.2 T	=	+ 3 jours.
2.	—	—	=	—
3.	— 1/20e (1/400e)	S + 0.2 T	=	—
4.	—	—	=	—
5.	—	—	=	+ pendant l'injection.
6.	— 1/10e (1/200)	S + 0.2 T	=	—
7.	—	—	=	—
8.	—	—	=	—
9.	— 1/5e (1/100e)	S + 0.2 T	=	—
10.	—	—	=	—
11.	—	—	=	—
12.	— 1/2.5 (1/50e)	S + 0.2 T	=	—
13.	—	—	=	—

Sérum type P.

Souris de 15-16 gr. reçoit dans la veine :

1.	0 cmc. 05 dil. 1/40e (1/800e)	S + 0.2 T	=	+ 48 heures.
2.	—	—	=	+ 48 heures.
3.	— 1/20e (1/400e)	S + 0.2 T	=	+ 48 heures.
4.	—	—	=	+ 70 heures.
5.	—	—	=	+ 72 heures.

Sérum type P.

Souris de 15-16 gr. reçoit dans la veine :

6.	0 cmc. 05 dil. 1/10e (1/200e)	S + 0.2 T	=	+ 3 jours et demi.
7.	—	—	=	—
8.	—	—	=	—
9.	— 1/5e (1/100e)	S + 0.2 T	=	—
10.	—	—	=	—
11.	—	—	=	—
12.	— 1/2.5 (1/50e)	S + 0.2 T	=	—
13.	—	—	=	-

Expérience du 15 février 1925.

On utilise une toxine liquide (bac. Shiga-Pasteur) préparée le 1er février 1925. La dose-limite mortelle pour la souris dans la veine est de 0 cmc. 003. Le mélange toxine-sérum type P est préparé de façon à ce qu'un volume de 0 cmc. 25 renferme cinq doses mortelles pour la souris et une quantité variable de sérum type P. On garde le mélange pendant trente minutes à la température du laboratoire; on inocule par voie endoveineuse à la dose de 0 cmc. 25.

	Poids	Quantité de toxine : 5 doses mortelles	Quantité de sérum	Résultats
1.	15-16 gr.	0 cmc. 015	0 cmc. 1	= survie.
2.	—	—	—	= survie.
3.	—	—	0 cmc. 05	= survie.
4.	—	—	—	= survie.
5.	—	—	0 cmc. 02	= survie.
6.	—	—	—	= survie.
7.	—	—	0 cmc. 01	= survie.
8.	—	—	—	= survie.
9.	—	—	0 cmc. 005	= survie.
10.	—	—	—	= survie.
11.	—	—	0 cmc. 0033	= survie.
12.	—	—	—	= survie.

Expérience du 20 février 1925.

Le même sérum, la même toxine.

	Poids	Quantité de toxine : 5 doses mortelles	Quantité de sérum	Résultats
1.	15-16 gr.	0 cmc. 015	0 cmc. 0025	= survie.
2.	—	—	—	= + 4 jours.
3.	—	—	0 cmc. 0020	= survie.
4.	—	—	—	= survie.
5.	—	—	0 cmc. 00166	= + 3 jours.
6.	—	—	—	= + 4 jours.
7.	—	—	0 cmc. 00142	= + 3 jours.
8.	—	—	—	= + 2 jours.
9.	—	—	0 cmc. 00125	= + 2 jours.
10.	—	—	—	= + 3 jours.

De ces résultats, on peut conclure que le sérum employé à la dose de 0 cmc. 00166 (1/600 de cmc.) est capable de neutraliser cinq doses mortelles de toxine *fraîchement préparée.*

Expérience du 8 avril 1925.

On utilise le même sérum que dans l'expérience précédente, mélangé à la toxine préparée à la date du 15 avril 1923 (gardée pendant deux ans à la glacière). La dose initiale de cette toxine (24 avril 1923) était de 0 cmc. 0025. La dose toxique actuelle pour la souris (12 mars 1925 et 8 avril 1925) est de 0 cmc. 01.

On prépare le mélange toxine-sérum de manière à ce que 0 cmc. 25 du mélange contienne cinq doses mortelles de la toxine actuelle (0.05) et des quantités variables du sérum à titrer. Le mélange reste trente minutes à la température de la chambre. On procède à l'inoculation de la même manière que précédemment.

	Poids	Quantité de toxine : 5 doses mortelles	Quantité de sérum	Résultats
1.	15-16 gr.	0 cmc. 05	0 cmc. 1	= survie.
2.	—	—	—	= survie.
3.	—	—	—	= survie.
4.	—	—	0 cmc. 02	= survie.
5.	—	—	—	= survie.
6.	—	—	—	= survie.
7.	—	—	0 cmc. 01	= survie.
8.	—	—	—	= survie.
9.	—	—	—	= survie.
10.	—	—	0 cmc. 005	= survie.
11.	—	—	—	= + 4 jours.
12.	—	—	—	= survie.
13.	—	—	0 cmc. 0033	= survie.
14.	—	—	—	= survie.
15.	—	—	—	= + 3 jours.
16.	—	—	0 cmc. 0025	= survie.
17.	—	—	—	= + 4 jours.
18.	—	—	—	= survie.
19.	—	—	0 cmc. 0020	= survie.
20.	—	—	—	= + 2 jours.
21.	—	—	—	= + 2 jours.
22.	—	—	0 cmc. 00166	= survie.
23.	—	—	—	= + 3 jours.
24.	—	—	—	= survie.
25.	—	—	0 cmc. 00142	= + 3 jours.
26.	—	—	—	= + 3 jours.
27.	—	—	—	= + 2 jours.

Il résulte de ces trois dernières expériences (15 et 20 février 1925 et 8 avril 1925) que le même sérum anti-Shiga ne neutralise pas à la même dilution deux toxines Shiga différentes. Le sérum qui neutralisait, à la dose de 1/600e de centimètre cube, cinq doses mortelles pour la souris d'une toxine récemment préparée, ne neutralise plus qu'à la dilution 1/400e de centimètre cube, cinq doses mortelles pour la souris d'une toxine vieille de deux ans.

Il faut donc admettre que la toxine, dont le pouvoir toxique a diminué par le vieillissement, contient des substances non toxiques, mais capables de fixer l'antitoxine (toxoïdes).

Le pouvoir toxique d'une toxine liquide vieillie diminue beaucoup plus que sa propriété de neutraliser l'antitoxine correspondante.

Corps microbiens. — Antitoxine.

Expérience du 27 septembre 1923 : Souris.

La toxine, dans cette expérience, est représentée par une émulsion de corps microbiens (Institut Pasteur). Cette émulsion (0 gr. 001) par centimètre cube de sérum physiologique) est soigneusement titrée préalablement (voir expérience du 27 septembre 1923, chap. I). La dose mortelle pour une souris de 15-16 grammes : 0 gr. 00005 (1/20e de milligramme). On emploie dans les titrations du sérum 0 gr. 0002 corps microbiens, ce qui représente quatre doses mortelles.

Ces quatre doses mortelles sont contenues dans 0 cmc. 2 (émulsion primitive). On ajoute donc à 0 cmc. 2 d'émulsion 0 cmc. 05 de la dilution respective du sérum à titrer. Le volume total du mélange à inoculer à une souris dans la veine est égal à 0 cmc. 25.

Souris de 15-16 gr. reçoit dans la veine :

1.	0 gr. 0002 T. + 0 cmc. 05	S. 1/40e (1/800e)	= + 3 jours.
2.	—	—	= + 4 jours.
3.	0 gr. 0002 T. + 0 cmc. 05	S. 1/20e (1/400e)	= +
4.	—	—	= —
5.	—	—	= —
6.	—	—	= —
7.	0 gr. 0002 T. + 0 cmc. 05	S. 1/10e (1/200e)	= —
8.	—	—	= —
9.	—	—	= —
10.	0 gr. 0002 T. + 0 cmc. 05	S. 1/5e (1/100e)	= —
11.	—	—	= —
12.	—	—	= —
13.	0 gr. 0002 T. + 0 cmc. 05	S. 1/2.5 (1/50e)	= —
14.	—	—	= —
15.	—	—	= —

2. — ESSAIS DE TITRATION DE SÉRUMS IMMUNS COMPARATIVEMENT AVEC UN SÉRUM-ÉTALON.

A la suite des résolutions adoptées par la Conférence de Genève (1924), l'Institut sérothérapique de l'Etat danois a bien voulu nous envoyer à différentes reprises (décembre 1926, janvier 1927, mars 1927 et septembre 1927) de la toxine dysentérique desséchée, ainsi qu'un sérum antidysentérique-standard pour des essais de titration.

Le sérum-standard de l'Institut de Copenhague est obtenu par l'immunisation de quatre chevaux avec la souche de bacilles dysentériques Shiga Behringwerke, mise à la disposition du professeur Madsen par le professeur Kolle, de Francfort. Ce sérum,

desséché par la méthode de Krause peu de jours après la saignée et sans adjonction d'aucun antiseptique, est conservé dans le vide en présence d'anhydride phosphorique à la température de 2. La solution envoyée est préparée à partir du sérum desséché, et c'est une dilution à 1 % en eau physiologique glycérinée (deux tiers de glycérine et un tiers de solution saline).

La toxine-standard est préparée avec la même souche microbienne. Des cultures sur agar, âgées de quarante-huit heures, sont émulsionnées dans du sérum physiologique, tuées par un chauffage à 58° pendant vingt minutes. Les corps microbiens obtenus par centrifugation sont desséchés, broyés, de nouveau desséchés et conservés dans le vide en tube scellé en présence d'anhydride phosphorique. Chaque toxine-standard envoyée par l'Institut de Copenhague est soigneusement titrée, ainsi que le sérum-étalon correspondant. Des indications détaillées relatives à ces titrages accompagnaient chaque fois les envois.

On avait, lors de la conférence de Genève, adopté les définitions suivantes :

On appelle *dose neutralisante* d'un sérum-étalon la quantité qui, mélangée à *dix doses mortelles* de toxine pour la souris, empêche la mort de plus des deux tiers des animaux inoculés.

On appelle *dose non neutralisante* celle qui, mélangée avec la même quantité de toxine-standard, n'empêche pas la mort d'au moins deux tiers des animaux inoculés.

Des titrations préalables avaient montré que, pour le sérum-standard de Copenhague, 1/200^{e} de centimètre cube de la solution à 1 % glycérinée contient *la dose neutralisante* (pour la souris), et 1/300^{e} de centimètre cube de la même solution contient *la dose non neutralisante*. On avait proposé d'abord de considérer provisoirement la dilution à 1/300^{e} de la solution à 1 % du sérum-standard comme représentant *l'unité antidysentérique*, ce qui revenait à dire que ce sérum à l'état sec contenait 30.000 unités par gramme. Les expérimentateurs, dans différents Instituts européens, ayant trouvé que la valeur de cette unité était peut-être trop élevée, l'Institut de Copenhague, dans une communication ultérieure, revient sur cette première proposition et suggère l'adoption de la dose neutralisante du sérum-étalon, c'est-à-dire de la dilution à 1/200^{e} comme *unité antitoxique antidysentérique*.

Ainsi, conformément à cette dernière proposition, un sérum antidysentérique contiendra, par exemple, 200 unités antidysentériques par centimètre cube s'il présente pour la dose neutrali-

sante et la dose non neutralisante par rapport à la même quantité de toxine-standard, les mêmes limites que celles obtenues en utilisant le sérum-étalon de Copenhague.

Suivant les indications ci-dessus, nous avons procédé à des titrations de différents sérums antidysentériques préparés dans notre Institut.

Expérience du 20 janvier 1927.

Toxine Standard (reçue de Copenhague en déc. 1926). Suivant les indications de l'Institut de Copenhague, cette toxine tue 90 % des souris inoculées à la dose de 0 mgr. 033 (10 × 0 mgr. 033 de toxine représentent donc la dose d'épreuve à employer avec une unité antitoxique).

Préparation de la toxine Standard. — Pour obtenir 0 mgr. 33 de toxine (fiole n° 1) dans 0 cmc. 25 de sérum physiologique, on procède de la manière suivante : on pèse 0 gr. 0643 de toxine desséchée, qu'on émulsionne dans 48 cmc. 75 de sérum physiologique à 8,5 ‰ en agitant le tout dans un ballon contenant des perles en verre. Après un séjour de quarante-cinq minutes à 37°, cette émulsion est conservée pendant vingt-quatre heures à la glacière. La suspension ainsi préparée n'est pas assez stable; après un certain temps, des particules visibles à l'œil nu se déposent. Dans un lot de soixante et une souris employées dans une expérience préliminaire, la toxine étant préparée comme ci-dessus), vingt-huit souris, c'est-à-dire 46 % succombent dans les deux ou trois premières heures qui suivent l'injection. Nous avons donc repris cette première expérience en utilisant une nouvelle suspension de toxine préparée de la manière suivante : après pesée, on triture avec soin, dans un mortier en agate, la toxine desséchée, et on ajoute goutte à goutte la quantité de sérum physiologique. On obtient de cette façon une émulsion relativement stable. On la garde une heure à 37°, puis vingt-quatre heures à la glacière. Le lendemain, on l'agite de nouveau avant l'emploi.

Le sérum antidysentérique-étalon « Copenhague »
(dilution à 1 % dans une solution saline glycérinée)

En partant de ce sérum, on prépare les dilutions suivantes dans du sérum physiologique à 8,5 ‰ :

1/37,5	1/43,75	1/50	1/62,5

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/150	1/175	1/200	1/250

Les sérums antidysentériques examinés
(sérums préparés à l'Institut « Professeur Cantacuzène » de Bucarest)

Ballon n° 201, sérum provenant du cheval *Varvara*, immunisé avec une toxine Shiga (souche de l'Institut Pasteur de Paris) par voie sous-cutanée, et des microbes vivants, par voie intraveineuse (même souche).

Date de la saignée : 9 janvier 1926.

Ballon n° 202, sérum provenant du cheval *Arghir*, immunisé avec une toxine Shiga (souche de l'Institut Pasteur de Paris) par voie sous-cutanée, et des microbes vivants par voie intraveineuse (vingt-huit souches de bacilles Shiga, Flexner, Strong, ainsi que des races indigènes.

Date de la saignée : 9 janvier 1926.

En partant de ces sérums, on prépare les dilutions suivantes :

1/50 1/75 1/100 1/125

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/200 1/300 1/400 1/500

3 cmc. 5 de chaque dilution de sérum à titrer sont mélangés avec un volume égal de la toxine standard.

Après quarante-cinq minutes à 37°, on inocule par voie intraveineuse un lot de dix souris avec chacun de ces mélanges.

On emploie des souris blanches pesant de 15 à 18 grammes. La quantité totale injectée est de 0 cmc. 5.

A. — *La toxine standard « Copenhague »*. (La dose mortelle pour une souris de 15 à 20 grammes = 0 mgr. 033.)

1. Souris rec^{t} 0 mgr. 033 susp. tox. d^{s} 1/4 cmc. sér. phys. = + 2 jours et demi.
2. — — — = + 2 jours et demi.
3. — — — = + 2 j. (paralysie).
4. — — — = + 2 j. (paralysie).

Survivent : 0 %.

B. — *Titration du sérum antidysentérique étalon « Copenhague »*.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/37°5=1/150^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie. | 6..... = survie.
2..... = survie. | 7..... = survie.
3..... = survie. | 8..... = + 21 heures.
4..... = survie. | 9..... = + 15 heures.
5..... = survie. | 10..... = + 4 heures.

Survivent : 70 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/43^{e}75=1/175^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie. | 6..... = + 4 jours.
2..... = survie. | 7..... = + 15 heures.
3..... = survie. | 8..... = + 15 heures.
4..... = survie. | 9..... = + 15 heures.
5..... = survie. | 10..... = + 4 heures.

Survivent : 50 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50^{e}=1/200^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie. | 6..... = + 3 jours et demi.
2..... = survie. | 7..... = + 3 jours.
3..... = survie. | 8..... Paralysie = + 2 jours.
4..... = survie. | 9..... = + 15 heures.
5..... = survie. | 10..... = + 10 heures.

Survivent : 50 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/62^{e}5=1/250^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie.	6..... = + 4 jours.
2..... = survie.	7..... = + 2 jours et demi.
3..... = survie.	8..... Paralysie = + 2 jours.
4..... = survie.	9..... = + 1 jour et quart.
5..... = survie.	10..... = + 4 heures.

Survivent : 50 %.

C. — *Titration du sérum provenant du cheval « Varvara » (ballon n° 201).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50^{e}=1/200^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... = + 15 heures.
5..... = survie.	10..... = + 15 heures.

Survivent : 80 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75^{e}=1/300^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... = + 3 jours.
5..... = survie.	10..... = + 12 heures.

Survivent : 80 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100^{e}=1/400^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... Paralysie, = + 3 jours.
5..... = survie.	10..... = + 10 jours.

Survivent : 80 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/125^{e}=1/500^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1.....	6..... = + 15 heures.
2..... Paralysie. = + 1 j. 1/4.	7..... = + 15 heures.
3..... Paralysie, = + 1 jour.	8..... = + 15 heures.
4..... = + 1 jour.	9..... = + 15 heures.
5..... = + 21 heures.	10..... = + 5 heures.

Survivent : 80 %.

D. — *Titration du sérum provenant du cheval « Arghir » (ballon n° 202).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50^{e}=1/200^{e} sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... = + 15 heures.
5..... = survie.	10..... = + 15 heures.

Survivent : 80 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75e=1/300e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1.....	= survie.	6.....	= survie.
2.....	= survie.	7.....	= survie.
3.....	= survie.	8.....	= +1 jour.
4.....	= survie.	9.....	= + 15 heures.
5.....	= survie.	10.....	= + 15 heures.

Survivent : 70 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100e=1/400e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1.....	= survie.	6.....	Paralysie, = + 1 jour.
2.....	= survie.	7.....	Paralysie, = + 15 heures
3.....	= survie.	8.....	Paralysie, = + 15 heures
4.....	Paralysie, = + 4 jours.	9.....	Paralysie, = + 15 heures
5.....	Paralysie, = + 1 j. 1/4.	10.....	Paralysie, = + 15 heures

Survivent : 30 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/125e=1/500e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 33 :

1.....	Paralysie, = + 4 j. 1/2.	6.....	Paralysie, = + 2 jours.
2.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.	7.....	Paralysie, = + 1 j. 1/4.
3.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.	8.....	Paralysie, = + 15 heures
4.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.	9.....	Paralysie, = + 15 heures
5.....	Paralysie, = + 2 jours.	10.....	Paralysie, = + 15 heures

Survivent : 0 %.

Deuxième expérience du 18 février 1927.

Préparation de la toxine Standard (toxine reçue en janvier 1927). D'après les indications de l'Institut de Copenhague, cette toxine tue 90 % des souris inoculées à la dose de 0 mgr. 036 (10 × 0 mgr. 036 de toxine représentent la dose d'épreuve à utiliser dans la titration des sérums). — Pour obtenir 0 mgr. 36 de toxine (fiole n° 2) dans 0 cmc. 25 de sérum physiologique, on pèse 0 gr. 0611 de toxine Standard, qu'on triture soigneusement dans un mortier d'agate, en ajoutant goutte à goutte la quantité de sérum physiologique calculée (42 cmc. 42). On garde l'émulsion une heure à 37° et vingt-quatre heures à la glacière.

Le sérum antidysentérique-étalon « Copenhague » (dilution de 1 % dans une solution saline glycérinée). — En partant de ce sérum, on prépare les dilutions suivantes dans le sérum physiologique à 8,5 % :

1/37,5 1/50 1/62,5

ce qui revient, par 0 cmc. 25, à :

1/150 1/200 1/250

Les sérums antidysentériques examinés (sérums préparés dans l'Institut « Professeur J. Cantacuzène », de Bucarest). — Ballon n° 303, sérum provenant du cheval « Vips » immunisé avec une toxine Shiga (souche de l'Institut Pasteur de Paris) par voie sous-cutanée et une émulsion de microbes vivants (onze souches de bacilles Shiga provenant de l'étranger et de notre pays) par voie intraveineuse.

Date de la saignée : 6 février 1927.

En partant de ces sérums, on prépare les dilutions suivantes, dans du sérum physiologique à 8,5 % :

1/50 1/75 1/100 1/125

ce qui revient, par 0 cmc. 25, à :

1/200 1/300 1/400 1/500

On mélange 3 cmc. 5 de chaque dilution du sérum avec 3 cmc. 5 de la suspension toxine-standard, et on procède comme dans l'expérience précédente.

A. — *La toxine standard « Copenhague »* (la dose mortelle pour une souris de 15-20 grammes est de 0 mgr. 036).

Souris recevant 0 mgr. 036 susp. tox. dans 1/4 cmc. sérum physiologique :

1..... = + 1 jour.	3..... = + 1 jour et demi.
2..... = + 1 jour.	4..... = + 2 jours et demi.

B. — *Titration du sérum antidysentérique-étalon « Copenhague ».*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/37e5=1/150e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... = survie.
5..... = survie.	10..... = + 18 heures.

Survivent : 90 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1..... = survie.	6..... = + 1 jour et demi.
2..... = survie.	7..... = + 18 heures.
3..... = survie.	8..... = + 6 heures.
4..... = + 4 jours.	9..... = + 6 heures.
5..... = + 2 jours et demi.	10..... = + 4 heures.

Survivent : 30 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/62e5=1/250e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1..... = survie.	7..... Paralysie, = + 6 heures.
2..... = survie.	8..... Paralysie, = + 6 heures.
3..... Paralysie, = + 4 jours.	9..... Paralysie, = + 5 heures.
4..... Paralysie = + 2 jours.	10..... Paralysie, = + 4 heures.
5..... Paralysie, = + 2 jours.	11..... Paralysie, = + 3 heures.
6..... Paralysie, = + 10 heures	Survivent : 18,19 %.

C. — *Titration du sérum provenant du cheval « Vips » (ballon n° 303).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1..... = survie.	6..... = survie.
2..... = survie.	7..... = survie.
3..... = survie.	8..... = survie.
4..... = survie.	9..... = survie.
5..... = survie.	10..... = survie.

Survivent : 100 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75e=1/300e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= survie.	6.....	= survie.
2.....	= survie.	7.....	= survie.
3.....	= survie.	8.....	= + 4 jours.
4.....	= survie.	9.....	= + 2 jours.
5.....	= survie.	10.....	= + 15 heures.

Survivent : 70 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100e=1/400e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= + 2 jours.	6.....	Paralysie, = + 2 jours.
2.....	= + 2 jours.	7.....	Paralysie, = + 2 jours.
3.....	= + 2 jours.	8.....	Paralysie, = + 2 jours.
4.....	= + 2 jours.	9.....	Paralysie, = + 1 j. 1/2.
5.....	Paralysie, = + 2 jours.	10.....	Paralysie, = + 7 heures.

Survivent : 0 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/125e=1/500e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= + 4 jours.	6.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.
2.....	= + 3 jours 3/4.	7.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.
3.....	= + 3 jours.	8.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.
4.....	Paralysie, = + 3 jours.	9.....	Paralysie, = + 18 heures
5.....	Paralysie, = + 3 jours.	10.....	Paralysie, = + 18 heures

Survivent : 0 %.

D. — *Titration du sérum provenant du cheval « Arthur » (ballon n° 314).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= survie.	6.....	= survie.
2.....	= survie.	7.....	= survie.
3.....	= survie.	8.....	= survie.
4.....	= survie.	9.....	= + 1 jour et demi.
5.....	= survie.	10.....	= + 10 heures.

Survivent : 80 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75e=1/300e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= survie.	6.....	= survie.
2.....	= survie.	7.....	= survie.
3.....	= survie.	8.....	= survie.
4.....	= survie.	9.....	= survie.
5.....	= survie.	10.....	= + 2 jours et demi.

Survivent : 90 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100e=1/400e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= survie.	7.....	= + 3 jours 3/4.
2.....	= survie.	8.....	Paralysie, = + 3 j. 3/4.
3.....	= survie.	9.....	Paralysie, = + 3 j. 1/2.
5.....	= survie.	10.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.
4.....	= survie.	11.....	Paralysie, = + 2 j. 1/2.
6.....	= + 4 jours.		Survivent : 45,45 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/125e=1/500e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 36 :

1.....	= survie.	7.....	= + 2 jours et demi.
2.....	= survie.	8.....	= + 2 jours et demi.
3.....	= survie.	9.....	= + 2 jours et demi.
4.....	= survie.	10.....	= + 2 jours et demi.
5.....	= survie.	11.....	= + 2 jours et demi.
6.....	= + 3 jours 3/4.	Survivent : 45,45 %.	

Troisième expérience du 12 avril 1927.

Préparation de la toxine standard (toxine reçue en mars 1927). D'après les indications de l'Institut de Copenhague, cette toxine tue 90 % des souris inoculées, à la dose de 0 mgr. 045 ; 10 × 0 mgr. 045 = 0 mgr. 45 de toxine sont pris comme dose d'épreuve, et utilisés pour le titrage du sérum standard. — Pour obtenir 0 mgr. 45 toxine (fiole n° 3) dans 0 cmc. 25 de sérum physiologique, on a pesé 0 gr. 06075 de toxine standard, qu'on triture dans un mortier d'agate, en ajoutant goutte à goutte la quantité de sérum physiologique calculée (33 cmc. 75). On garde l'émulsion une heure à 37°, et vingt-quatre heures à la glacière.

Le sérum antidysentérique étalon « Copenhaque » (dilution de 1 % dans une solution saline glycérinée). — En partant de ce sérum, on prépare les dilutions suivantes, dans le sérum physiologique à 8,5 % :

1/37,5 1/50 1/62,5 1/75 1/87,5

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/150 1/200 1/250 1/300 1/350

Les sérums antidysentériques examinés (sérums préparés dans l'Institut « Professeur Cantacuzène », de Bucarest). — Ballon n° 148, mélange de sérum provenant de différents chevaux immunisés avec plusieurs souches de bacilles du type Shiga (voir expérience du 18 février 1927, ballon n° 303, cheval *Vips*).

Date de la saignée : septembre 1926.

En partant de ce sérum, on prépare les dilutions suivantes dans le sérum physiologique à 8,5 % :

1/50 1/100 1/150 1/200 1/250

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/200 1/400 1/600 1/800 1/1000

Le mélange de toxine antitoxine se prépare d'après la même technique que pour les expériences antérieures.

A. — *Titration du sérum antidysentérique-étalon « Copenhague ».*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/37e5=1/150e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1.....	= survie.	4.....	= survie.
2.....	= survie.	5.....	= survie.
3.....	= survie.	Survivent : 100 %.	

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = survie.
2..... = survie.
3 ..... = survie.
4..... = + 2 jours et demi.
5..... = + 2 jours et demi.
Survivent : 60 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/62e5=1/250e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = survie.
2..... = + 3 jours et demi.
3..... Paralysie, = + 2 j. 1/2.
4..... Paralysie, = + 2 j. 1/2.
5..... Paralysie, = + 10 h.
Survivent : 20 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75e=1/300e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... Paralysie, = + 2 j. 1/2.
2..... Paralysie, = + 1 j. 1/2.
3..... Paralysie, = + 14 h.
4..... Paralysie, = + 14 jours.
5..... Paralysie, = + 10 h.
Survivent : 0 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/87e5=1/350e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = + 8 heures.
2..... Paralysie, = + 2 jours.
3..... Paralysie, = + 2 h.
4..... Paralysie, = + 1 j. 1/2.
5..... Paralysie, = + 1 j. 1/2.
Survivent : 0 %.

B. — *Titration du sérum antidysentérique (ballon n° 148, type Sh.).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = survie.
2..... = survie.
3..... = survie.
4..... = survie.
5..... = survie.
Survivent : 100 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100e=1/400e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = survie.
2..... = survie.
3..... = + 3 jours.
4..... = + 2 jours et demi.
5..... = + 2 jours et demi.
6..... = + 2 jours et demi.
Survivent : 33,33 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/150e=1/600e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = + 2 jours et demi.
2..... = + 2 jours et demi.
3..... = + 2 jours et demi.
4..... = + 2 jours et demi.
5..... = + 2 jours.
Survivent : 0 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/200e=1/800e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = + 2 jours et demi.
2..... = + 2 jours.
3..... = + 2 jours.
4..... = + 1 jour et demi.
5..... = + 1 jour et demi.
Survivent : 0 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/250e=1/1000e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 45 :

1..... = + 15 heures.
2..... = + 2 jours et demi.
3..... = + 2 jours.
4..... = + 2 jours.
5..... = + 1 jour et demi.
Survivent : 0 %.

Quatrième expérience du 30 décembre 1927.

Préparation de la toxine standard (toxine reçue en septembre 1927). D'après les indications de l'Institut de Copenhague, cette toxine tue 90 % des souris inoculées, à la dose de 0 mgr. 04 ; 10 × 0 mgr. 04 = 0 mgr. 4 de toxine sont pris comme dose d'épreuve et utilisés pour le titrage du sérum-standard. — Pour obtenir 0 mgr. 4 de toxine (fiole n° 4) dans 0 cmc. 25 de sérum physiologique, on a pesé 0 gr. 0356 de toxine standard, qu'on broie dans un mortier d'agate en ajoutant goutte à goutte la quantité de sérum physiologique calculée (21 cc.). On garde l'émulsion une heure à 37° et vingt-quatre heures à la glacière.

Le sérum antidysentérique-étalon « Copenhague » (dilution de 1 % dans une solution saline glycérinée). — En partant de ce sérum, on prépare les dilutions suivantes dans le sérum physiologique à 8,5 % :

1/37,5 1/50 1/62,5

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/150 1/200 1/250

Le sérum antidysentérique examiné (type P) (sérum préparé à l'Institut « Professeur Canzacuzène », de Bucarest). — Ballon n° 469, sérum provenant du cheval *Margarint*, immunisé avec une toxine Shiga (souche de l'Institut Pasteur, Paris), par voie sous-cutanée et une émulsion de microbes vivants (vingt-huit souches de bacilles Shiga, Flexner, Y, Strong, de provenance étrangère et de notre pays) par voie intraveineuse.

Date de la saignée : 1er août 1927.

On prépare les dilutions suivantes avec du sérum physiologique à 8,5 %.

1/50 1/75 1/100 1/125

ce qui revient, par quart de centimètre cube, à :

1/200 1/300 1/400 1/500

On mélange 2 cmc. 5 de chaque dilution de sérum avec 2 cmc. 5 de la suspension de toxine standard (souris de 15-18 grammes).

A. — *La toxine standard « Copenhague »* (dose mortelle pour une souris de 15 à 20 grammes : 0 mgr. 04).

Souris recevant 0 mgr. 04 susp. tox. dans 1/4 cmc. sérum physiologique :

1..... = + 2 jours et demi.
2..... = + 2 jours.
3..... = + 20 heures.
Survivent : 0 %.

B. — *Titration du sérum antidysentérique-étalon « Copenhague ».*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/37e5=1/150e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.
2..... = survie.
3..... = survie.
4..... = survie.
5..... = survie.
6..... = + 1 jour 1/4.
Survivent : 83.3 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = + 18 heures.
2..... = + 2 jours.	5..... = + 18 heures.
3..... = + 18 heures.	6..... = + 18 heures.

Survivent : 16.66 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/62e5=1/250e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = + 18 heures.
2..... = + 1 jour et demi.	5..... = + 18 heures.
3..... = + 19 heures.	6..... = + 18 heures.

Survivent : 16.66 %.

C. — *Titration du sérum provenant du cheval « Margarint » (ballon n° 469).*

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/50e=1/200e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = survie.
2..... = survie.	5..... = + 18 heures.
3..... = survie.	6..... = + 18 heures

Survivent : 66 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/75e=1/300e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = + 2 jours.
2..... = survie.	5..... = + 18 heures.
3..... = survie.	6..... = + 18 heures.

Survivent : 50 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/100e=1/400e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = + 1 jour.
2..... = survie.	5..... = + 18 heures.
3..... = survie.	6..... = + 18 heures.

Survivent : 50 %.

Souris recevant 0 cmc. 25 de la dil. 1/125e=1/500e sérum+0 cmc. 25 susp. tox. = 0 mgr. 4 :

1..... = survie.	4..... = + 2 jours.
2..... = survie.	5..... = + 20 heures.
3..... = survie.	6..... = + 2 heures.

Survivent : 50 %.

En résumant les résultats de ces quelques essais de titration, nous constatons que la « dose neutralisante » de sérum-étalon « Copenhague » par rapport à la toxine standard « Copenhague » (0 mgr. 33, 0 mgr. 36, 0 mgr. 45, 0 mgr. 4), dans nos quatre expériences, s'est montrée inférieure à la dilution de 1/200e.

Cette dose, d'après nos expériences, paraît varier dans les limites de 1/150e-1/200e.

Ce résultat paraît être exact, même si nous ne tenons pas compte des souris qui ont succombé dans les premières dix-huit heures après l'injection. Nous attirons toutefois l'attention sur le fait que la mortalité des souris dans les premières heures paraît dépendre de la dilu-

tion de sérum, ainsi que le montre la titration du 18 février 1927 (sérum-étalon Copenhague).

A une dilution de sérum de 1/150e, le nombre des souris mortes dans les premières dix-huit heures a été de 1; à 1/200e, il a été de 4; à 1/250e, il a été de 6.

Les six sérums antidysentériques (curatifs) préparés dans notre Institut nous donnent une « dose neutralisante » dans la dilution de 1/200e, 1/300e, 1/400e par rapport à la toxine standard.

Ces sérums contiennent donc, d'après la nomenclature admise, 200, 300, 400 unités par centimètre cube.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET RÉSUMÉ

1. Nos expériences portent sur un total de 423 lapins et de 822 souris.

2. Les titrages ont été pratiqués comparativement par les trois voies: intraveineuse, intrapéritonéale et hypodermique.

3. Le lapin est de beaucoup plus sensible que la souris pour la toxine dysentérique.

4. Les différences individuelles sont pourtant infiniment plus accusées chez le lapin que chez la souris.

5. Le poids, l'âge, la race et probablement d'autres facteurs encore, non précisés, influent considérablement la constance des résultats chez le lapin.

6. La souris, quoique beaucoup moins sensible que le lapin, donne des résultats très constants; les différences individuelles n'existent pour ainsi dire presque pas.

7. Au point de vue pratique, il est incomparablement plus facile de trouver des souris (de même poids et en nombre suffisant), pour des expériences de titrage, que des lapins.

8. Chez le lapin tout aussi bien que chez la souris, c'est par la voie intraveineuse que nous avons obtenu les résultats les plus constants et les plus réguliers.

9. L'inoculation intraveineuse, chez la souris, quoique assez délicate, ne présente pas de difficultés techniques sérieuses.

10. L'emploi des toxines liquides présente certains avantages comparativement aux toxines solides (corps microbiens desséchés). Avec ces derniers, il y a toujours une forte agglutination qui survient après l'adjonction du sérum spécifique. Cette agglutination pourrait ne pas être indifférente quant aux titrages pratiqués sur la souris.

11. Néanmoins, comme nous n'avons pas observé de stabilisation durable de la toxine dysentérique liquide (qui, en cela aussi,

se comporte d'une façon différente de celle de la toxine soluble du bacil e de la diphtérie), nous proposons, pour le titrage du sérum anti-Shiga, l'emploi de la toxine solide (corps microbiens desséchés).

12. Nous n'avons pas réussi à démontrer l'existence des deux composants toxiques (neuro-toxine et toxine intestinale) dans la toxine du bacille de Shiga, au moyen du chauffage ou par la filtration à travers des membranes de collodion.

13. Il serait désirable d'arriver à une uniformisation des méthodes pour l'appréciation du sérum antidysentérique. Nous ne pensons pourtant pas qu'à l'heure actuel'e ce résultat puisse être atteint.

14. *L'unité antitoxique,* proposée par la Commission de standardisation des sérums, est certainement un excellent critère pour l'évaluation d'un sérum monovalent anti-Shiga ; mais l'existence incontestable dans certains pays européens, et ailleurs, de dysenterie bacillaire à germes atypiques non toxigènes *in vitro,* impose la recherche d'autres critères pour l'appréciation exacte des propriétés thérapeutiques des sérums antidysentériques en général (polyvalents).

BIBLIOGRAPHIE

1. Remlinger (P.) et Dumas (J.). — « La dysenterie de l'Argonne, étude bactériologique » (*Annales de l'Inst. Pasteur,* 1915, XXIX, 498).
2. Armand-Delille, Paisseau et Lemaire. — « Note sur une épidémie de dysenterie bacillaire à l'armée d'Orient » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux,* Paris, 1916, IXL, 1302).
3. Nègre (L.). — « Infection à bacilles pseudo-dysentériques en Algérie » (*C. R. S. B.,* 1916, LXXIX, 44).
4. Banu et Baroni. — « Bactériothérapie antidysentérique » (*C. R. Soc. Biol.,* 1919, LXXXII, 621).
5. Dumas (J.). — « Flore microbienne chez les dysentériques » (*C. R. Soc. Biol.,* 1919, LXXXII, 1308).
6. Dumas (J.). — « Caractères différentiels des bacilles observés au cours la dysenterie bacillaire » (*C. R. Soc. Biol.,* 1919, LXXXII, 1346).
7. Dumas (J.). — Avirulence et atoxicité des bacilles observés au cours de la dysentérie bacillaire » (*C. R. Soc. Biol.,* 1919, LXXXII, 1363).
8. Doerr (R.). — « Rapport sur la standardisation du sérum antidysentérique ». (*Soc. des Nations,* Organisation d'hygiène, Rapport sur les recherches sérologiques présenté à la deuxième conférence internationale sur la standardisation des sérums, tenue à l'Institut Pasteur à Paris, nov. 1922, p. 78).
9. Dopter. — « Recherches sur les méthodes de titrage du sérum antidysentérique » (*Ibid.,* p. 118).
10. Gieszykiewicz (Marjan) et Lipinaki (Witold). — « Contribution à l'étude de la toxine dysentérique » (*Ibid.,* p. 120).
11. O'Brien, Sudmeren, Ecgleton, Mc. Conkey et Patric. — « Rapport provisoire communiqué par le conseil des recherches médicales sur la standardisation du sérum dysentérique » (*Ibid.,* p. 160).

12. Shiga (K.). — « Rapport sur le sérum antidysentérique » (*Ibid.*, p. 163).
13. Shiga (K.), Kawamura (H.) and Tsuchiya (K.). — « The standardisation of dysentery serum. First Report » (*League of Nations*, Health organisation, C. H. 193, 1924).
14. Kolle (W.), Schlossberger (H.) und Prigge. — « Ueber Eigenschaften, Wirkungsart und Wertbestimmung des Dysenteries serums » (*Soc. des Nations*, Organisation d'Hygiène, C. H. 213, 1925).
15. Seigo Kondo. — « Ueber die Auswertung der antitoxischen dysenteriesera am Kaninchen » (*Ibid.*).
16. Schlossberger und Hartoch. — « Weitere Untersunchungen ueber die Wertbestimmung des antitoxischen Dysenterieserums » (*Deutsche Med. Woch.*, 1925, n° 45).
17. Seigo Kondo. — « Weiter Untersuchungen ueber die Auswerung der antitoxischen Dysenteriesera am Kaninchen » (*Med. Klin.*, 1926, n° 20).
18. Ionescu-Mihaesti (C.) et Combiescu (D.). — « Sur le titrage de la toxine et du sérum antidysentérique » (*Soc. des Nations*, Org. d'Hygiène, C. R. 483, 1926).
19. Condrea (P.). — « Recherches sur le titrage du sérum antidysentérique » (*Ibid.*, p. 40).
20. Schlossberger (H.) und Wichmann (F.-W.). — « Untersuchungen ueber die Bindungsverhältnisse von Dysenterietoxin und Dysenterie antitoxin » (*Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskr.*, 1927, CVII, 716).
21. Petrie (G.-F.). — « On the constitution of dysentery toxin and its relation to testing of antidysentery serum » (*The Brit. Journ. of Exp. Path.*, 1927, VIII, 183).

RECHERCHES SUR LES BACILLES DYSENTÉRIQUES ISOLÉS EN ROUMANIE

par

G. CALALB

Travail du laboratoire de Médecine expérimentale et de l'Institut de Sérothérapie de Bucarest

I

Les cas de dysenterie bacillaire ne sont pas rares en Roumanie, soit sous forme sporadique, soit sous forme de petits foyers épidémiques. Les premiers s'observent surtout dans les villes, les seconds presque exclusivement dans les milieux ruraux. Il s'agit presque toujours d'une maladie saisonnière: d'ordinaire, la dysenterie bacillaire apparaît pendant les mois de juin-juillet, pour disparaître vers la fin du mois d'octobre.

Nous donnons ici, à titre d'indication générale, le tableau statistique officiel des cas de dysenterie signalés en Roumanie au cours des cinq dernières années (1923-1927).

TABLEAU I

	Morbidité		Mortalité		Total		Mortalité °/₀
	Villes	Villages	Villes	Villages	Morbidité	Mortalité	
1923.....	232	1159	14	221	1391	235	16,89
1924.....	191	1229	20	172	1420	192	13,45
1925.....	145	799	17	90	944	107	11,33
1926.....	118	932	23	109	1050	132	12,57
1927.....	167	2367	29	363	2534	392	15,07

ce qui donne par 10.000 habitants (sur une population de 17 millions environ) une mortalité par dysenterie de 0,013 en 1923, 0,011 en 1924, 0,0062 en 1925, 0,0077 en 1926, 0,023 en 1927.

Nous ajoutons que la statistique officielle n'est certainement pas l'expression exacte de la réalité; le diagnostic de la plupart des cas est fait par des méthodes purement cliniques ; d'autre part, en particulier dans le milieu rural, de nombreux cas échappent au contrôle médical.

Il est fort probable que les cas de dysenterie bacillaire sont en réalité plus nombreux que ne le montre le tableau ci-dessus.

Quant à la dysenterie amœbienne, l'on n'a pas jusqu'à présent signalé en Roumanie de cas indigènes authentiques. Les très rares cas diagnostiqués ont toujours été d'importation étrangère, et n'ont pas, à notre connaissance, été le point de départ d'une contagion quelconque.

Au point de vue de la fréquence relative des bacilles dysentériques isolés par nous, nous avons rencontré :

Le type Shiga, dans une proportion de 19 %,
— Flexner, — — 31 %,
— Y, — — 17 %,
— Strong, — — 1 %,

Les dysentériques atypiques, dans une proportion de 32 %.

Rappelons que, dans une épidémie de dysenterie survenue chez les singes dans notre Institut, M. Ionesco-Mihaiesti et Combiesco (41) ont isolé un bacille qui se rapproche, par les réactions fermentatives, du type Flexner.

Notons ici que, dans les foyers épidémiques, on trouve toujours un grand nombre de malades dont les selles renferment des bacilles du type Shiga, à côté d'autres chez lesquels on n'isole que des bacilles du type Flexner; tandis que la majorité des cas sporadiques, tels qu'on les rencontre dans les villes, ne fournissent à l'isolement que des bacilles de type Flexner-Y et très rarement des bacilles du type Shiga (15).

Dans une épidémie observée par nous à la campagne et limitée à peu près exclusivement aux enfants d'un à huit ans, la mortalité parmi ces derniers fut de 30 %. La culture des selles donna tantôt des bacilles du type Shiga, tantôt des bacilles du type Flexner, mais toujours chez des malades différents. Dans une autre épidémie, nous avons constaté une association de cas à bacilles dysentériques (Shiga ou Flexner) avec des cas nombreux à bacilles de Morgan, sans que jamais nous n'ayons rencontré

chez le même malade l'association simultanée de ces deux espèces microbiennes. Armand-Delille, Paisseau et Lemaire (24) l'ont rencontrée également. Cette épidémie mixte a été caractérisée par une tendance extensive que l'on ne rencontre guère d'ordinaire dans les épidémies, au cours desquelles on n'isole que des bacilles dysentériques.

Rappelons ici qu'au cours de la grande guerre Banu et Baroni (2) ont signalé des cas très nombreux de dysenterie chronique, dans lesquels on isola constamment des bacilles Flexner, et donnant une mortalité de 78 % [1]. Le sérum anti-Shiga fut complètement inefficace, tandis que l'autovaccination par des bacilles tués ou vivants, isolés des selles de ces malades, fit rapidement tomber la mortalité de 78 à 8 %.

Pour l'identification des divers types de bacilles dysentériques dont il sera question plus loin, nous avons toujours attribué une importance spéciale aux caractères sérologiques, caractères que nous n'avons jamais manqué de compléter par la détermination des propriétés biochimiques.

II

La plupart des bacilles du type Shiga isolés en Roumanie présentent les caractères classiques; ils ne sont agglutinés que par le sérum anti-Shiga; ne fermentent ni la mannite, ni la maltose, ni la saccharose; ils ne produisent pas d'indol.

Enfin toutes les souches de ce type ont montré une toxicité élevée pour les animaux de laboratoire; 1/500^{e}-1/1000^{e} d'une culture de vingt-quatre heures, sur agar en tube, tue en deux à quatre jours un lapin de 2000 grammes en inoculation sous la peau. Les cultures en bouillon âgées de trois semaines, filtrées sur papier Chardin et conservées pendant un mois sous toluol, tuent la souris de 15 grammes en deux à quatre jours, à la dose de 0 cmc. 005-0 cmc. 01 en inoculation intraveineuse. Dans les deux cas, l'animal présente les symptômes caractéristiques.

Voici, à titre d'exemple, un tableau indiquant les caractères d'un certain nombre de souches indigènes de bacilles de Shiga.

(1) Pour expliquer cette mortalité anormale, il ne faut pas oublier que l'on avait affaire à des malades épuisés par de longues privations et par une entérite chronique remontant à plusieurs mois.

TABL

RÉSUMANT LES CARACTÈRES DES BACIL

Souches bacilles Shiga	Sérum agglut. anti-Shiga, Inst. Pasteur		Sérum agglut. anti-Shiga, Behringwerke		Sérum agglut. anti-Shiga, Berne		Sérum agglut. anti-Shiga, Bucarest		Sérum agglut. anti-Flexner, Inst. Pasteur		Sérum agg anti-Flexn Behringw	
	1/500	1/1000	1/1000	1/2000	1/1000	1/1500	1/1000	1/2000	1/1000	1/2000	1/1000	1/
Shiga 1...	+++	++	++	+	+++	+	++	+	o	o	o	
Shiga 2...	++	++	++	++	+++	++	++	+	+	o	o	
Shiga 3...	++	+	++	+	+++	+	+	o	o	o	o	
Shiga 4...	+++	++	++	+	++	++	++	+	o	o	o	
Shiga 5...	++	++	+	+	+	o	+	o	+	o	o	

1. Sérum agglut. anti-Shiga provenant de l'Institut Pasteur, Paris, Titre marqué. 1/
2. » » » » Behringwerke, Marburg, » » . 1/
3. » » » » l'Institut sérothérapique Berne, » . 1/
4. » » » » » Bucarest, » . 1/
5. » anti-Flexner » » Pasteur, Paris, » . 1/

Nous avons considéré comme bacilles du type Flexner les souches fermentant la mannite, la maltose; du type Y, celles qui fermentent la mannite seulement; et du type Strong les souches fermentant la mannite et la saccharose. Le sérum anti-Flexner agglutine d'une façon constante le type Y et inversement. Notons que ces mêmes sérums n'ont sur le bacille de Shiga aucune action agglutinante. D'autre part, nous avons pu nous convaincre par de nombreuses observations que la plupart des souches du groupe Flexner-Y sont agglutinées non seulement par le sérum agglutinant anti-Flexner et anti-Y, mais aussi par le sérum anti-Shiga, bien qu'à un titre généralement plus faible dans ce dernier cas.

Nous donnons plus loin les tableaux de titration de cinq sérums, dont quatre proviennent de lapins immunisés respectivement contre le bacille de Shiga (T. IV), le bacille de Flexner (T. V), le bacille de Y (T. VI) et le bacille de Strong (T. VII), tandis que le cinquième provient d'un cheval immunisé uniquement contre le bacille de Shiga (T. III).

On y remarquera entre autres choses que nos sérums anti-Shiga possèdent un pouvoir agglutinant des plus nota-

TYPE SHIGA, ISOLÉS EN ROUMANIE

rum agglut. nti-Flexner, Berne		Sérum agglut. anti-Flexner, Bucarest		Sérum agglut. anti-Y, Bucarest		Sérum agglut. anti-Strong, Bucarest		Sérum Cheval normal	Cl. Na	Mannite	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Glucose	Levulose	Arabinose	Indol
000	1/10000	1/1500	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/2000	1/1000	8.5 °/₀₀	—	—	—	—	—	—	—	—	—
)	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	+	o
)	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	o	o
)	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	o	o
)	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	o	o
)	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	+	+	o	o

Sérum agglut. anti-Flexner provenant de Behrinwerke, Marburg, Titre marqué 1/5000
» » » » l'Institut sérothérapique, Berne, » 1/20000
» » » » » Bucarest, » 1/4000
» » Y » » » » » 1/4000
» » Strong » » » » » 1/3000

bles sur les différents types du groupe Flexner-Y-Strong (1).

Rappelons l'observation de Burnet et Legroux (7), à savoir que si le sérum anti-Shiga provient du cheval, la coagglutination se produit à un taux élevé, mais n'existe pas pour tous les échantillons du groupe Flexner-Y, tandis qu'un sérum obtenu du lapin agglutine tous les bacilles du deuxième groupe, quoique à un taux moins élevé.

TABLEAU III

Sérum agglutinant anti-Shiga (D. 1) (cheval)	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	Sérum cheval normal 1/500	Cl. Na 8.5 °/₀₀
Dys. Shiga (D. 1).....	++	++	++	+	+	o	o	o
Dys. Flexner (D. 13)...	+++	++	++	+	+	+	o	o
Dys. Y (D. 25).....	+++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. Strong (D. 30)....	+++	++	+	o	o	o	o	o

(1) Le groupe Flexner-Y est agglutiné par le sérum du cheval normal à 1/100-1/200e.

TABLEAU IV

Sérum agglutinant anti-Shiga (D. 1) (lapin)	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	Cl. Na 8.5 °/₀₀
Dys. Shiga (D. 1).....	++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. Shiga (D. 7).....	+	+	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner (D. 13)...	++	+	+	+	o	o	o	o
Dys. Y (D. 25).....	++	+	o	o	o	o	o	o
Dys. Strong (D. 30)....	+	+	o	o	o	o	o	o

TABLEAU V

Sérum agglutinant anti-Flexner (D. 13) (lapin)	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	Cl. Na 8.5 °/₀₀
Dys. Shiga D. 1	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner (D. 13)...	+++	++	++	+	+	o	o	o
Dys. » (D. 15)...	++	+	+	+				
Dys. Y (D. 25).....	+	+	+					
Dys. Strong (D. 30)....	+							

TABLEAU VI

Sérum agglutinant anti-Y (D. 25) (lapin)	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	Cl. Na 8.5 °/₀₀
Dys. Shiga (D. 1).....	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner (D. 13)...	+++	++	++	+	+	+	o	o
Dys. Y (D. 25).....	+++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. » (D. 28).....	+++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. Strong (D. 30)....	++	+	o	o	o	o	o	o

TABLEAU VII

Sérum agglutinant anti-Strong (D. 30) (lapin)	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000	1/5000	Cl. Na — 8.5 °/₀₀
Dys. Shiga D. 1	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner (D. 13)..	++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. Y (D. 25).....	++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. » (D. 28).....	++	+	+	+	o	o	o	o
Dys. Strong (D. 30)..	++++	++	++	+	+	o	o	o

En ce qui concerne la toxicité des bacilles du groupe Flexner isolés par nous, elle est des plus faibles, au moins pour celles des souches que nous avons contrôlées à ce point de vue. Une culture en bouillon de bacilles de Flexner, âgée de vingt et un jours et filtrée sur papier Chardin, ne tue pas la souris de 15 grammes, à la dose de 0 cmc. 1, injectée dans la veine.

Debains (21) fait observer que les bacilles Flexner-Y ne sont pas toujours dépourvus de toxicité; seulement ce caractère, en opposition avec ce qui se produit chez les bacilles de Shiga, se conserverait difficilement.

Et cependant, il nous est arrivé plus d'une fois de rencontrer des types de bacilles dysentériques qu'il était malaisé de classer indiscutablement dans l'un des deux groupes classiques : c'est ainsi que nous avons isolé un bacille présentant tous les caractères du bacille Shiga, y compris la toxicité, et qui était agglutiné également par le sérum anti-Flexner. Nous rapprochons ce fait d'une observation sur laquelle nous reviendrons plus loin, à savoir celle d'un bacille atypique dysentérique non agglutiné par le sérum anti-Shiga, et qui avait acquis l'agglutinabilité par ce même sérum après passage par le péritoine du lapin. Certains de nos bacilles de Shiga faisaient faiblement fermenter la maltose; l'un d'eux n'attaquait pas le galactose, un autre donnait une réaction de l'indol positive.

En ce qui concerne le groupe Flexner-Y, nous avons isolé à différentes reprises des bacilles se rattachant à l'une de ces deux variétés par leurs caractères biochimiques, et à l'autre par leur agglutinabilité.

TABLEA

RÉSUMANT LES CARACTÈRES DES BACILLE

Souches bacil. Flexner et Y.	Sérum agglut. anti-Shiga, Inst. Pasteur		Sérum agglut. anti-Shiga, Behringwerke		Sérum agglut. anti-Shiga, Berne		Sérum agglut. anti-Shiga, Bucarest		Sérum agglut. anti-Flexner, Inst. Pasteur		Sérum agglut anti-Flexner Behringwerk	
	1/500	1/1000	/1000	/2000	1/1000	1/1500	1/1000	1/2000	1/1000	1/2000	1/1000	1/30
Flexner 1.											++	-
Flexner 2.	++	+	o	o	o	o	++	+	+	o	+	
Flexner 3.	++	++	o	o	o	o	++	o	+	o	++	o
Flexner 4.	++	++	o	o	o	o	++	+	+	o	o	o
Flexner 5.	++	+	o	o	o	o	+++	+	++	+	+++	
Flexner 6.	++	++	o	o	o	o	++	++	++	++	++	-
Y 1.....	o	o	o	o	o	o	+	+	+	o	o	o
Y 2.....	++	o	o	o	o	o	++	+	+	o	o	o
Y 3.....	+	o	o	o	o	o	+	o	o	o	++	+

Pour le titre des sérums agglutinants, voir le tableau II.

Davidson (20) ne trouve pas de corrélation entre la classification fondée sur la fermentation des sucres et la classification sérologique, même pour le type Flexner.

Il nous est arrivé également de constater le fait, déjà signalé par divers auteurs, de bacilles du type Flexner non agglutinables par le sérum spécifique, et qui récupéraient leur agglutinabilité après plusieurs mois de séjour au laboratoire.

Signalons dès maintenant l'observation suivante: deux souches de bacilles de Flexner présentaient au début tous les caractères classiques de ce groupe. Entretenues au laboratoire sur gélose en culot et repiquées toutes les cinq ou six semaines, elles furent, au bout de deux ans, soumises à une étude nouvelle. Nous nous aperçûmes alors que l'une de ces deux races avait perdu la faculté de fermenter la mannite et la maltose; l'autre ne faisait plus fermenter aucun des sucres examinés. Toutes deux avaient perdu leur agglutinabilité par le sérum anti-Flexner. Voilà une série de caractères qui auraient dû, si leur origine n'avait pas été connue, les faire classer de premier abord dans le groupe des dysentériques atypiques, dont il sera question plus loin. L'une

II

GROUPE FLEXNER-Y, ISOLÉS EN ROUMANIE

érum agglut. nti-Flexner, Berne		Sérum agglut. anti-Flexner, Bucarest		Sérum agglut. anti-Y, Bucarest		Sérum agglut. anti-Stroug, Bucarest		Sérum Cheval normal	Cl. Na	Mannite	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Glucose	Levulose	Arabinose	Indol
5000	1/10000	1/1500	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/2000	1/1000	8,5 °/₀₀									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
++	++	+++	++	–	o	–	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	+	+
++	+	+++	++	+++	++	o	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	o	+
o	o	++	+	+++	++	o	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	+	+
o	o	+	+	++	+	o	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	o	+
++	++	+++	+++	+++	++	o	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	+	o
o	o	+++	+	+++	++	o	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	o	+
o	o	++	o	+++	+++	o	o	o	o	+	o	o	o	+	+	+	+	+
o	o	++	+	++	++	o	o	o	o	+	o	o	o	+	+	+	o	+
+	+	o	o	++	+	o	o	o	o	+	o	o	o	+	+	+	o	+

de ces deux souches, employées comme antigène, servit à immuniser des lapins. Au bout d'un certain nombre d'injections, d'abord avec des bacilles morts, puis avec des bacilles vivants, le sérum des animaux était devenu fortement agglutinant (titre 1/4000e) non seulement pour les deux souches en question, mais aussi pour les bacilles de Flexner typiques. Nous retrouverons des observations analogues à propos des bacilles dysentériques atypiques.

Des observations précédentes on peut conclure que les limites qui séparent le groupe Shiga du groupe Flexner-Y sont loin d'être bien définies; il existe entre ces deux groupes des types de transition sans doute infiniment plus nombreux qu'on ne l'a signalé jusqu'ici.

L'absence de toxicité, que l'on constate presque toujours chez le bacille type Flexner inoculé aux animaux de laboratoire, n'est peut-être pas, elle non plus, d'un caractère absolu et ne correspond probablement pas aux propriétés que ce même microbe acquiert au contact du milieu intestinal chez l'homme; les faits rapportés par nous plus haut, relatifs à des cas de dysenterie à

bacilles de Flexner associés au cours d'une même épidémie à d'autres cas à bacilles de Shiga, semblent plaider en ce sens. L'observation de Banu et Baroni, que nous avons citée plus haut, parle, elle aussi, en faveur de cette toxicité.

Les rapports phylogénétiques qui rattachent l'un des deux groupes à l'autre sont bien loin d'être élucidés et doivent faire encore l'objet de recherches approfondies. Cette variabilité biologique constatée au sein du groupe des bacilles dysentériques semble être bien mise en valeur par les quelques observations qui vont suivre, et qui portent sur le groupe des dysentériques atypiques.

III

DE QUELQUES BACILLES DYSENTÉRIQUES ATYPIQUES

Dans nos recherches sur les selles dysentériques, nous n'avons tenu compte que des colonies ne rougissant pas la gélose lactosée tournesolée, et composée de bacilles immobiles ; 32 % de ces isolements nous ont fourni toute une série de formes qui, par certains côtés, semblent se rattacher directement au groupe des bacilles dysentériques, mais qui s'en éloignent par d'autres.

Ces formes aberrantes se rencontrent vers le déclin de la maladie, ou bien dans des selles dysentériques conservées et examinées plusieurs jours après leur émission (par exemple dans le cas où les selles, expédiées au laboratoire par la poste, mettaient deux à trois jours à nous parvenir). Jamais nous ne les avons rencontrées dans les sept à huit premiers jours d'un cas de dysenterie. D'autre part, il ne nous est jamais arrivé de rencontrer des bacilles de Shiga ou du groupe Flexner-Y, voisinant avec ces formes anormales.

Notre impression a toujours été qu'il existait des rapports de succession entre les unes et les autres. Nous verrons plus loin que l'étude des caractères sérologiques et antigéniques de ces formes atypiques semblent justifier l'hypothèse d'une relation phylogénétique qui existerait entre elles et les formes classiques.

Rappelons ici que tout récemment, dans un essai de classification tenté par M. Castellani (14), ce savant réserve le nom de bacilles dysentériques aux bacilles du groupe Shiga, celui de paradysentériques aux bacilles du groupe Flexner-Y, et comprend sous le nom de métadysentériques toute une série de formes isolées de selles dysentériques, et dont le unes semblent se ratta-

cher au groupe des dysentériques vrais par absence d'action fermentative sur la lactose et l'immobilité (groupe lankoïde de l'auteur), tandis que d'autres s'en éloignent davantage, grâce à leur pouvoir ferment sur les milieux lactosés, et parfois par leur mobilité (groupe dysentéroïde); ce dernier groupe ne possédant pas la propriété de coaguler le lait, alors que le premier groupe la possède.

Quant aux caractères sérologiques et antigéniques de ces races, M. Castellani les mentionne à peine et ne cherche pas à établir, en se basant sur ces caractères, une relation de parenté quelconque entre ces métadysentériques et le groupe des dysentériques classiques. D'autre part, il constate que certains de ces bacilles sont susceptibles de modifier leurs caractères au cours de cultures successives ; alors qu'au début ils semblaient appartenir au groupe des bacilles dysentéroïdes, l'apparition d'un pouvoir coagulant sur le lait les fait passer, après quelques semaines, dans le groupe des métadysentériques lankoïdes. En ce qui concerne le pouvoir ferment sur les sucres, toute une série d'observations analogues (du n° 9 au n° 15) dues à divers auteurs, nous montrent combien ce pouvoir ferment est variable. On voit à quel point, en présence d'une instabilité aussi grande des propriétés fermentatives ou coagulantes, il est difficile d'établir une classification naturelle de ces êtres. D'ailleurs, d'une façon générale, les auteurs qui ont cherché à établir dans ce groupe une classification méthodique, se sont surtout adressés aux caractères fermentatifs et ont moins insisté sur les caractères sérologiques. Nos recherches, au contraire, nous ont conduit à considérer ces derniers comme présentant une stabilité et une constance plus grande que les premiers. Aussi la comparaison des propriétés antigéniques et sérologiques de ces bactéries nous a semblé propre à apporter quelques éclaircissements dans cette question confuse ; et nous avons tout particulièrement insisté dans nos recherches sur ce dernier point du problème.

Quant à la dénomination à attribuer au groupe de ces formes, nous préférons adopter le terme de dysentériques atypiques, tel que l'ont proposé MM. Burnet et Legroux (7), cela d'autant plus que, ainsi qu'on le verra par la suite de ce travail, nous considérons la plupart de ces êtres comme dérivant phylogénétiquement des bacilles dysentériques vrais, dont ils ont perdu — souvent transitoirement — un certain nombre de propriétés typiques.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous n'avons retenu pour

TABLEAU IX

Souches de bacilles dysentériques atypiques.	Mannite	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Glucose	Lévulose	Arabinose	Indol
Dys. atyp. 1....	o	o	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 2....	o	o	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 3....	o	o	o	o	+	+	+	o	+
Dys. atyp. 4....	o	o	o	o	+	+	+	o	+
Dys. atyp. 5....	o	o	o	o	+	+	+	o	+
Dys. atyp. 6....	o	o	o	o	+	+	+	o	+
Dys. atyp. 7....	o	o	o	o	+	+	+	o	+
Dys. atyp. 8....	o	o	o	o	+	+	o	o	o
Dys. atyp. 9....	o	o	o	o	+	+	o	o	o
Dys. atyp. 10...	o	o	o	o	+	+	o	o	o
Dys. atyp. 11...	o	o	o	o	+	+	o	o	o
Dys. atyp. 12...	+	+	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 13...	+	+	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 14...	+	+	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 15...	+	+	o	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 16 ..	+	+	o	o	+	+	+	+	+
Dys atyp. 17...	o	+	+	o	+	+	o	o	+
Dys. atyp. 18...	o	+	+	o	+	+	o	o	+
Dys. atyp. 19...	o	+	+	o	+	+	+	o	+
Dys atyp. 20...	+	+	+	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 21...	+	+	+	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 22...	+	+	+	o	+	+	+	+	+
Dys. atyp 23...	+	+	+	±	+	+	+	+	+
Dys. atyp. 24...	+	+	+	±	+	+	+	+	+

les étudier que celles des races de bacilles dysentériques atypiques, qui ne fermentent pas la lactose. Néanmoins, pour quelques-unes des souches, nous avons constaté l'apparition de ce

pouvoir ferment après quelques jours de culture, alors qu'il manquait au début. Le tableau suivant montre la façon dont vingt-quatre souches de nos formes atypiques se comportent vis-à vis de la série des différents sucres. L'on constatera qu'aucune d'elles ne fermente la lactose, sauf deux qui la font fermenter tardivement. Presque la moitié ne fermentent ni la mannite, ni le maltose, ni la saccharose, toutes, au contraire, fermentent la glucose. La plupart de ces races produisent de l'indol, mais non toutes. Comme on le voit à l'inspection du tableau qui précède, il est à peu près impossible de proposer une classification fondée sur le pouvoir ferment vis-à-vis des sucres ; tout au plus pourrait-on distinguer deux groupes, dont l'un ne fait fermenter ni la mannite, ni le maltose, ni la saccharose, et l'autre qui fait fermenter tantôt les unes, tantôt les autres de ces trois espèces de sucres.

La recherche des caractères sérologiques, ainsi que des propriétés antigéniques de nos dysentériques atypiques, nous ont fourni des données intéressantes.

Signalons d'abord le fait qu'aucune de ces races n'est agglutinée par nos sérums anti-Shiga, ou anti-Flexner, tout au moins à une dilution supérieure à 1/500e (1), alors que le titre agglutinant du sérum était 1/5000e. Cette constatation semblerait devoir faire rejeter toute parenté entre ces dysentériques atypiques et les dysentériques appartenant à l'un des deux groupes classiques. Et cependant, il n'en est rien, ainsi qu'il résulte des observations suivantes :

Nous avons immunisé une série de lapins contre chacune des races nos 1, 7, 11, 14, 17, 19, 21, 24 du tableau précédent ; puis nous avons recherché le pouvoir agglutinant des sérums ainsi obtenus d'abord vis-à-vis de la série entière des dysentériques isolés par nous, puis vis-à-vis des bacilles dysentériques des groupes Shiga, Flexner, Y.

Nous donnons ici huit tableaux montrant le pouvoir agglutinant de chacun des sérums antidysentériques atypiques, vis-à-vis de son propre antigène d'abord, vis-à-vis des bacilles du groupe Shiga, Flexner ensuite.

(1) Pour les sérums dont le titre agglutinant atteint ou dépasse 1/5000e, nous n'avons pas cherché l'agglutination pour des dilutions inférieures à 1/500e. Pour les sérums dont le titre agglutinant est de 1/3000e, nous n'avons pas recherché l'agglutination pour des dilutions inférieures à 1/300e.

TABLEAU X

Sérum agglutin. anti-dys. atyp. 1	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	o	o	o
Dys. Shiga	+	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner	++	++	++	++	++	++	++	++	+
Dys. Y.....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Strong.	o	o	o	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XI

Sérum agglutinant anti-dys. atypique 7	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atypique 7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Dys. Shiga.....	++	++	+	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner...	++	++	++	++	++	+	+	+	+
Dys. Y.....	++	++	++	++	++	+	+	+	+
Dys. Strong....	o	o	o	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XII

Sérum agglutin. anti-dys. atyp. 11	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 11	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++
Dys. Shiga..	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner	+++	++	++	++	++	++	++	++	+
Dys. Y.....	++	+	+	+	o	o	o	o	o
Dys. Strong.	++	+	o	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XIII

Sérum agglutinant anti-dys. atyp. 17	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 17.	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
Dys Shiga....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner..	++	++	++	+	+	+	+	+	+
Dys. Y.....	++	+	+	+	+	o	o	o	o
Dys. Strong..	++	+	+	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XIV

Sérum agglutin. anti Dys. atyp. 19	1 100	1 300	1 500	1 700	1/1000	1/1500	1 2000	1/2500	1 3000
Dys. atyp. 19..	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
Dys. Shiga..	++	++	++	+	+	+	+	+	+
Dys. Flexner.	+++	++	++	++	+	+	+	+	+
Dys. Y.....	++	++	++	+	+	+	+	+	+
Dys. Strong.	++	++	+	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XV

Sérum agglutin. anti Dys. atyp. 14	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 14...	+++	+++	+++	+	+	o	o	o	o
Dys. Shiga....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner...	+++	++	++	++	++	++	+	+	+
Dys. Y.....	++	++	+	+	+	+	+		
Dys. Strong...	++	+	+	+	+	o	o	o	o

TABLEAU XVI

Sérum agglutinant anti-dys. atyp. 21	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 21...	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++	++
Dys. Shiga....	+	+	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner...	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Dys. Y.....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Strong....	o	o	o	o	o	o	o	o	o

TABLEAU XVII

Sérum agglutinant anti-dys. atyp. 24	1/100	1/300	1/500	1/700	1/1000	1/1500	1/2000	1/2500	1/3000
Dys. atyp. 24.....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Shiga.....	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Dys. Flexner....	++	++	++	++	+	+	+	o	o
Dys. Y.....	++	++	++	+	+	o	o	o	o
Dys. Strong....	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Nous voyons à l'inspection de ces tableaux :

a) Que les huit sérums ont présenté vis-à-vis du bacille de Flexner un pouvoir agglutinant élevé, puisque le titre plus faible a été 1/700e dans un seul cas, et qu'aucun des sept autres n'a été inférieur à 1/3000e.

b) Sur les huit sérums, six agglutinaient le bacille Y (nous n'avons jamais tenu compte des agglutinations inférieures à 1/300e). Le bacille de Strong a été agglutiné dans quatre cas sur huit ; notons que les sérums n'agglutinant pas le bacille Y étaient également dépourvus du pouvoir agglutinant sur le bacille de Strong.

c) Sur les huit sérums, deux agglutinaient le bacille de Shiga : l'un (antidysentérique atypique 7) jusqu'au titre 1/500e ; l'autre (antidysentérique atypique 19) jusqu'au titre 1/3000e.

d) Chacun des huit sérums agglutinait avec énergie son propre antigène ; notons le fait intéressant que deux de ces sérums (sérum antidysentérique atypique 1 et sérum antidysentérique atypique 14) présentaient vis-à-vis du bacille Flexner un pouvoir agglutinant notablement supérieur à celui qu'il présentait vis-à-vis du bacille qui avait servi comme antigène. Le sérum agglutinant antidysentérique atypique 24 ne se montre actif vis-à-vis de son propre antigène ni à la dilution de 1/100e; néanmoins, il agglutine (1/2000e) le bacille Flexner.

Il résulte de ces expériences que, considérés du point de vue de leur pouvoir antigénique, les huit dysentériques atypiques étudiés plus haut se comportent comme des dysentériques vrais appartenant les uns exclusivement au groupe Flexner-Y, les autres plus rares au type Shiga. Nous constatons, en outre, que chacun des huit sérums antidysentériques atypiques agglutinaient un nombre plus ou moins grand des autres bacilles appartenant à ce même groupe. Quatre races seulement sur seize n'ont pas été agglutinées ; il est vrai qu'en général nous n'avons pas fait de dilutions inférieures à 1/1000e. Voici le tableau VIII mettant en évidence cette interagglutinabilité .

Ainsi donc le pouvoir antigénique de nos huit dysentériques atypiques les rapprochent sensiblement des dysentériques vrais ; nous pouvons dire qu'à cet égard il y a entre les unes et les autres identité. Si nous rapprochons ce fait de l'observation relatée plus haut et qui nous montre l'exemple de deux souches de bacilles Flexner d'origine connue avec certitude, perdant au bout d'un certain temps leur agglutinabilité, mais conservant leurs caractères antigéniques primitifs; si nous rappelons enfin le fait que les dysentériques atypiques ne se trouvent dans les selles que vers le déclin de la maladie, il nous semble bien difficile de ne pas admettre pour les uns et pour les autres une origine commune, et de ne pas considérer comme très plausibles l'hypothèse d'après laquelle les dysentériques atypiques (ou tout au moins une grande partie d'entre eux) rencontrés dans les selles des malades atteints de dysenterie, auraient avec les bacilles dysentériques des relations phylogénétiques et ne seraient autre chose que des bacilles dysentériques vrais, ayant, par suite d'un déterminisme encore inconnu, perdu un certain nombre de caractères, en particulier leurs caractères pathogènes, tout en ayant conservé leurs caractères antigéniques.

La série des observations et des expériences relatées plus haut, plaident en faveur de la transformation des bacilles dysentériques

TABLEAU XVIII

Souches de bacilles dysentériques atypiques	Sérum agglut. anti-dys. atyp. 1		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 7		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 11		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 14		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 17		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 19		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 21		Sérum agglut. anti-dys. atyp. 24	
	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000	1/1000	1/3000
Dysentér. atypiq. 2..	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 3..	o	o	+++	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 4..	o	o	+++	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 5..	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o
» » 6..	o	o	++	++	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 8..	o	o	o	o	+	o	o	o	+	+	+	o	o	o	o	o
» » 9..	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 10..	o	o	o	o	+	o	o	o	++	+	o	o	o	o	o	o
» » 12..	o	o	o	o	o	o	+	o	+	o	+	o	+	o	o	o
» » 13..	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o
» » 15..	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 16..	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 18..	o	o	o	o	o	o	o	o	++	+	o	o	o	o	o	o
» » 20..	o	o	+	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o
» » 22..	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
» » 23..	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

vrais en dysentériques atypiques dans l'organisme même des malades atteints de dysenterie. Ici se pose tout naturellement la question de savoir si le processus inverse ne serait pas possible et si l'expérimentation ne nous permettrait pas de ramener ces races aberrantes aux types primitifs dont elles semblent dériver.

Voici une expérience qui paraît répondre à la question posée:

Les huit souches de dysentériques atypiques dont il a été question plus haut furent inoculées séparément dans le péritoine d'une série de lapins. Au moyen d'une pipette effilée, l'on retirait du péritoine de ces lapins un peu d'exsudat, à des intervalles de six heures, douze heures, vingt-quatre heures, quarante-huit heures, soixante-douze heures (1). L'exsudat était ensemencé sur gélose, les bacilles isolés étaient étudiés au point de vue de leur agglutinabilité par les sérums anti-Shiga et anti-Flexner, après un ou plusieurs passages sur gélose. Nous donnons ici, à titre d'exemple, deux de nos expériences.

Expérience I. — Lapin n° 4114 ; poids, 2000 grammes. L'analyse plusieurs fois répétée des matières fécales montre qu'elles ne contiennent pas de bacilles dysentériques. Il reçoit dans le péritoine une suspension de bacilles dysentériques atypiques souche n° 7 (voir le tableau IX) : 0, 25 d'une culture en bouillon de vingt heures, diluée dans 5 centimètres cubes de bouillon stérile, dose par elle-même non mortelle. On fait des prises de l'exsudat péritonéal au bout de six, dix-huit, vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures.

Le lapin survit. Les ensemencements ont été positifs jusqu'à quarante-huit heures inclusivement ; au bout de soixante-douze heures, le liquide n'a plus cultivé. Les bacilles isolés ont été chaque fois étudiés comparativement avec la souche primitive, au point de vue de leurs caractères biochimiques et sérologiques, vis-à-vis des sérums anti-Shiga, anti-Flexner, anti-Y, anti-Strong et antidysentériques atypiques.

TABLEAU XIX

Dys. atypique n° 7	Mannite	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Glucose	Levulose	Arabinose
Avant passage par l'animal...	o	o	o	o	+	+	+	o
6 heures de séjour dans le péritoine.....	o	o	o	o	+	+	+	o
48 heures de séjour dans le péritoine.....	o	o	+	o	+	+	+	o

(1) Rappelons ici que les bacilles du groupe Flexner, et surtout les métadysentériques, persistent dans la cavité péritonéale des lapins un nombre

TABLEAU XX

Dys. atypique n° 7	Sérum agglut. anti-Shiga		Sérum agglut. anti-Flexner		Sérum agglut. anti-Y		Sérum agglut. anti-Strong		Sérum agglutin anti atyp. n° 7	
	1/1000	1/2000	1/1500	1/3000	1/1000	1/4000	1/1000	1/2000	1/1000	1/2000
Avant passage par l'animal...	o	o	o	o	o	o	o	o	++++	+++
6 heures de séjour dans le péritoine.....	o	o	o	o	o	o	o	o	+++	+++
48 heures de séjour dans le péritoine.....	++	+	o	o	o	o	o	o	+++	+++

Il résulte de l'étude des tableaux précédents qu'au point de vue de l'action fermentative sur les sucres, les propriétés des bacilles isolés après passage par lapin ne s'étaient guère modifiées. Notons cependant que la souche isolée au bout de quarante-huit heures s'est révélée comme fermentant la saccharose après quelques passages sur gélose. Au contraire, en ce qui concerne l'agglutinabilité, un changement notable s'est produit chez les bacilles isolés quarante-huit heures après l'inoculation : ils étaient devenus, à partir de ce moment, fortement agglutinables (jusqu'à 1/2000e) par le sérum anti-Shiga ; les sérums anti-Flexner, anti-Y et anti-Strong étaient, au contraire, restés sans influence. Cette agglutinabilité par le sérum anti-Shiga se maintenait après douze passages sur gélose. Korthof (42) pour les bacilles dysentériques atoxiques, constate une inconstance remarquable, au point de vue des caractères ferments et agglutinants, alors qu'on les entretient sur les milieux de culture au laboratoire ; cette variabilité croit par les passages aux animaux de laboratoire (sac de collodium introduit dans la cavité péritonéale).

Expérience II. — Lapin n° 4112; poids, 1850 grammes. L'analyse plusieurs fois répétée de ses matières fécales montre qu'elles ne contiennent pas de bacilles dysentériques. Il reçoit dans le péritoine une dose non mortelle de dysentérique atypique 21 (voir le tableau IX) : 1/20e d'une culture sur gélose âgée de vingt heures, en émulsion dans

d'heures beaucoup plus grand que le bacille de Shiga. C'est ainsi que nous avons pu pratiquer des isolements positifs, pour nos huit souches, quarante-huit heures après l'inoculation. Au bout de soixante-douze heures, les ensemencements n'ont plus été positifs que pour trois d'entre elles.

6 centimètres cubes de solution physiologique. On retire l'exsudat péritonéal au bout de six, douze, vingt-quatre, quarante-huit, soixante-douze heures. Le lapin survit. Les tableaux suivants montrent les modifications subies par ce bacille, au contact de l'organisme. Les ensemencements faits au bout de soixante-douze heures ont été positifs.

TABLEAU XXI

Dys. atypique 21	Mannite	Maltose	Saccharose	Lactose	Galactose	Glucose	Levulose	Arabinose
Avant passage par l'animal...	+	+	+	o	+	+	+	+
6 heures de séjour dans le péritoine.....	+	+	+	o	+	+	+	+
12 heures de séjour dans le péritoine.....	+	+	+	o	+	+	+	+
72 heures de séjour dans le péritoine.....	+	+	+	o	+	+	+	+

TABLEAU XXII

Dys. atypique 21	Sérum agglut. anti-Shiga		Sérum agglut. anti-Flexner		Sérum agglut. anti-Y		Sérum agglut. anti-Strong		Sérum agglut. anti-atyp. 21	
	1/1000	1/2000	1/1500	1/3000	1/1000	1/4000	1/1000	1/2000	1/1000	1/2000
Avant passage par l'animal...	o	o	o	o	o	o	o	o	+++	++
6 heures de séjour dans le péritoine.....	++	+	o	o	o	o	o	o	++	+
12 heures de séjour dans le péritoine.....	++	+	o	o	o	o	o	o	++	+
72 heures de séjour dans le péritoine.....	+++	+++	+	+	+++	++	o	o	+++	++

Comme on le voit, ce bacille dysentérique atypique qui, avant le passage par le lapin, était dépourvu de toute agglutinabilité par le sérum anti-Shiga, a acquis cette dernière au bout d'un

très petit nombre d'heures de séjour dans le péritoine (six heures). La souche, retirée au bout de soixante-douze heures, avait acquis une agglutinabilité des plus énergiques; à ce moment, le microbe a acquis également une très forte agglutinabilité (1/4000e) par le sérum anti-Y, agglutinabilité qui était nulle avant l'inoculation.

Il résulte clairement des deux expériences ci-dessus, ainsi que des six autres dont nous n'avons pas donné le détail, mais qui sont en tout comparables aux premières, que le passage par le péritoine de lapin a conféré à ces dysentériques atypiques les caractères spécifiques des bacilles dysentériques. Ces caractères acquis se transmettent héréditairement.

Notons ici qu'un certain nombre d'entre eux, en même temps qu'ils récupéraient leur agglutinabilité par les sérums antidysentériques, avaient perdu la faculté d'être agglutinés par le sérum pour lequel ils avaient joué le rôle d'antigène et qui les agglutinaient avant le passage par l'animal. En général, l'agglutinabilité nouvelle était constatée immédiatement après le passage par l'animal; dans trois cas cependant, cette agglutinabilité par le sérum antidysentérique ne vient s'ajouter à l'agglutinabilité par les sérums anti-atypiques qu'au bout de douze passages successifs sur gélose.

Il est bien difficile, en présence de pareils faits, de ne pas admettre que les dysentériques atypiques étudiés ne dérivent pas eux-mêmes de bacilles dysentériques vrais. Cette tendance des bacilles dysentériques vrais à s'écarter dans certaines conditions du type classique, nous la constatons également lorsque nous étudions ces mêmes bacil es au point de vue de la lysosensibilité. Ainsi que l'avaient déjà constaté divers auteurs (32), nous avons pu nous-même nous convaincre qu'en partant d'une race lysosensible, il était facile d'obtenir par sélection une race de bacilles lysorésistants. Le procédé consiste comme on le sait, après avoir soumis une suspension de bacilles lysosensibles à l'action du principe actif, à isoler les colonies échappées à l'action lytique et à les soumettre elles-mêmes, après réensemencement en bouillon, à l'action répétée de ce principe. On arrive ainsi, au bout d'un certain nombre d'opérations semblables, à obtenir une race fortement lysorésistante, comme le sont d'ailleurs toutes les races de dysentériques atypiques étudiées par nous. En effet, nous n'avons jamais pu obtenir la lyse transmissible, en soumettant l'une quelconque de ces races de bacilles dysentériques atypiques à l'action d'un principe anti-Shiga, qui s'était toujours montré

d'une activité certaine vis-à-vis de différentes souches de Shiga, Flexner ou Y essayées par nous. Pas plus les procédés ordinaires que la méthode de renforcement, ou certains essais que nous avons faits de culture en symbiose avec des bacilles de Shiga lysosensibles tués par la chaleur à 58°, selon la méthode inaugurée par Burnet (9) à propos de micrococus melitensis et paramelitensis, ne nous ont pas permis de conférer la lysosensibilité à nos races de dysentériques atypiques. Mais, d'autre part, nous avons pu constater que certaines des races de bacilles de Shiga ou de bacilles de Flexner, rendues par nous lysorésistantes par sélection, avaient, du même coup, perdu l'agglutinabilité pour leur sérums spécifiques. Chez l'une d'elles (un bacille de Flexner) était apparu en même temps le pouvoir de fermenter la saccharose.

Voilà un ensemble de faits qui nous montrent à quel point l'action du principe lytique peut influer sur le changement des propriétés biologiques des bacilles du groupe Shiga, Flexner. Aussi nous semble-t-il assez légitime d'admettre que, parmi les processus complexes qui, dans le milieu intestinal, déterminent l'évolution des bacilles dysentériques vrais, dans le sens de notre groupe de dysentériques atypiques, les actions répétées de lyse transmissible pourraient bien jouer un rôle important.

⁂

De l'ensemble de nos recherches, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1. La variabilité constatée au sein du groupe des bacilles dysentériques est très prononcée et l'on rencontre fréquemment des types que leurs propriétés ne permettent pas de classer avec certitude dans le groupe des bacilles de Shiga ou dans celui des bacilles de Flexner. Au point de vue de la classification naturelle, une limite rigoureuse entre ces deux groupes est impossible à fixer.

2. Nous avons étudié, sous le nom de dysentériques atypiques, ces bacilles que l'on rencontre, en l'absence des bacilles dysentériques vrais, dans les selles des malades, vers le déclin de la maladie, et qui présentent un certain nombre de caractères qui les rapprochent des dysentériques vrais (immobilité, décoloration par la méthode de Gram, absence du pouvoir ferment vis-à-vis de la lactose dans l'immense majorité des cas). Ils en diffèrent par l'absence de l'agglutinabilité par les sérums anti-Shiga et

anti-Flexner ; par leur lysorésistance vis-à-vis d'un principe lytique actif pour le groupe Shiga ou Flexner, et par le fait que leur pouvoir ferment s'exerce souvent sur un nombre de sucres plus grand que l'on ne constate chez les dysentériques vrais. Cependant, le fait que leur présence dans les selles des malades ne coïncide pas avec celle des dysentériques vrais et qu'on ne les isole qu'à la fin de la maladie, alors que les dysentériques vrais ne sont présents que pendant les premiers jours, donne à penser qu'il y a succession entre les uns et les autres et peut-être dérivation phylogénétique.

3. Cette hypothèse semble confirmée par l'étude des propriétés antigéniques de ces dysentériques atypiques. En effet, le sérum des animaux immunisés contre l'une quelconque de ces races atypiques acquiert la propriété d'agglutiner spécifiquement tantôt les bacilles du type Flexner seuls, tantôt à la fois les bacilles de ce dernier groupe et ceux du type Shiga. Leur pouvoir antigénique est, par conséquent, strictement superposable à celui des bacilles dysentériques vrais.

4. Ces dysentériques atypiques ne sont normalement agglutinés que par le sérum pour lequel ils ont joué le rôle d'antigène. Ils ne sont pas agglutinés par les sérums d'animaux immunisés contre les dysentériques vrais. Mais un simple séjour de quarante-huit à soixante-douze heures dans l'organisme des lapins est souvent suffisant pour modifier totalement à cet égard leurs propriétés sérologiques: ils deviennent alors fortement agglutinables soit par un sérum anti-Shiga, soit par un sérum anti-Flexner.

A ce moment, leurs caractères sérologiques sont devenus strictement superposables à ceux des bacilles dysentériques vrais.

5. Si l'on rapproche de ces faits la constatation qu'il arrive que des bacilles dysentériques vrais peuvent perdre par le vieillissement ou la sélection en milieux de culture artificielle leurs propriétés séro'ogiques et biochimiques et ne se distinguent plus dès lors des bacilles dysentériques atypiques, il est difficile de ne pas conclure que les bacilles dysentériques atypiques des selles des malades et les bacilles dysentériques vrais ont une origine commune. Ces derniers représentent la souche ancestrale dont dérivent les premiers.

6. Dans tout essai de classification naturelle de ces êtres, il nous semble indiqué de donner la préférence aux caractères antigéniques, plus stables que les caractères biochimiques et même que les caractères sérologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aoki Kaorn : « Ueber die agglutinatorische Einteilung von Dysenteriebazillen » (*Tohoku Journ. of Exper. Med.*, 1921, II, 142).
2. Banu et Baroni : « Essai de bactériothérapie antidysentérique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1919, LXXXII, 621).
3. Bauch (R.) : « Ueber inagglutinable Stämme des Bakterium Dysenteriæ (Shiga-Kruse) » (*Centralbl. f. Bakt.*, I, 1918, LXXXV, 228-235).
4. Bezançon (F.), Rauque, Senez, Coville, Paraf : « Etude bactériologique d'une épidémie de dysenterie bacillaire » (*Bull. Acad. Méd.*, 1918, 275).
5. Blumenthal (G.) : « Zur Aetiologie der bazillären Ruhr » (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1920, XCI, 335).
6. Bruynoghe (R.) : « Les bacilles dysentériques » (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 643).
7. Burnet et Legroux : « Le diagnostic bactériologique de la dysenterie bacillaire » (*Bull. Inst. Pasteur*, 1919, XVII, 449).
8. Butjagin (P.) : « Zur Bakteriologie der bacillären Dysenterie » (*Centralbl. f. Bakter*, I, 1912, LXIII, 257-261).
9. Burnet : « Action d'entraînement entre races et espèces microbiennes » (*Arch. Inst. Pasteur*, Tunis, 1925, XIV, 384).
10. Calalb (G.) : « Recherches sur les races de bacilles dysentériques en Roumanie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 1455).
11. Calalb (G.) : « Recherches sur les races de bacilles dysentériques atypiques isolées en Roumanie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 1457).
12. Calalb (G.) : « Retour des bacilles dysentériques atypiques aux types dysentériques vrais, après passage par l'organisme » (*Ibid.*, XCIII, 729).
13. Capitan : « Sur de nouveaux bacilles dysentériques » (*Bull. Acad. méd.* 1916, 440).
14. Castellani : « The classification of bacterial dysenteries and of Dysentery bacilli » (*Fifteenth Annual report* 1926, United Fruit Company Medical Department).
15. Combiesco : « *Sur la dysenterie bacillaire. Exposé général de l'état sanitaire de la Roumanie*, 1923.
16. Courmont (P.) et Rochaix (A.) : « Variations de la fermentation des *sucres* par les bacilles dysentériques sous l'influence du co-entraînement » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXVIII, 786).
17. Courmont (P.) et Rochaix (A.) : « Variations *in vitro* de la fermentation des *sucres* par les bacilles du groupe dysentérique » (*Ibid.*, 784).
18. Czapewski : « Ueber Ruhr » (*Deut. med. Woch.*, 1917, 1347-1357).
19. Czapewski : « Zur Bakteriologie der Ruhr » (*Centr. f. Bakt.*, 1921, I, LXXXV, 105).
20. Davidson (W.-C.) : « Divisions of the so called Flexner group of Dysentery bacilli » (*Journ. of Exp. med.*, 1920, XXXII, 651-664).
21. Debains (E.) : « Sur les bacilles du groupe Flexner-Y » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1917, XXXI, 73-83).
22. Denier (A.) : « La dysenterie bacillaire à Saïgon » (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1915, VIII, 720-725).
23. Desderi (P.) : « Una nova epidemia di dissenteria bacillare in Piemonte » (*Pathologica*, 1914, VI, 99).
24. Delille (A.), Paisseau et Lemaire : « Note sur une épidémie de dysenterie bacillaire à l'armée d'Orient » (*Bull. Soc. Méd. Paris*, 1916, p. 1303).
25. Dold (H.) : « Vier weitere Fälle von natürlich erworhener bazillärer Dysenterie beim Hunde, nebst Beobachtungen über Bazillenträgertum » (*Deut. med. Woch.*, 1916, 811-813).
26. Dorendorf et Kolle (W.) : « Klinische und Bakteriologische Beobachtungen über Ruhr, während des Sommerfeldzuges einer Armee in Galizien und Russisch Polen » (*Deut. med. Woch.*, 1916, 561-564).

27. Douglas (S.), Colebrook (L.), Morgan (W.) : « Report upon combined Clinical and Bacteriological Studies of Dysentery Cases from the Mediterranean (*Spec. Report Ser.*, n° 6, 25-82).
28. Dudgeon (L.) : « Studies of Bacillary Dysentery occuring in the British forces in Macedonia » (*Med. Research Committee*, Spec. Report Ser., n° 40, 83).
29. Dumas (J.) : « Flore microbienne chez les dysentériques » (*C. R. Soc. Biol.*, 1919, LXXXII, 1308).
30. Dumas (J.) : « Caractères différentiels des bacilles observés au cours de la dysenterie bacillaire » (*Ibid.*, 1346).
31. Dumas (J.) : « Avirulence et atoxicité des bacilles observés au cours de la dysenterie bacillaire » (*Ibid*, 1363).
32. Fejgin (Bronislava) : « Contribution à l'étude des races résistantes du bacille de Shiga-Kruse » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX, 1381).
33. Flu (P.-C.) : « Das Verhalten eines inagglutinablen Flexner Bakterium gegenüber Anti-Flexner Bakteriophagen » (*Centralblt. f. Bakt.*, 1923, I, XC, 374).
34. Gardner (A.-D.) : « The normal limit of agglutination for B. dysenteriæ) (Flexner) » (*Lancet*, 1921, 1269).
35. Gegnebauer (V.) : « Zur Kentniss des Ruhr des östlichen Kriegsschauplatzes » (*Arch. f. Hyg.*, 1919, LXXXVIII, 219).
36. Goldziehrer (M.) : « Bakteriologische und Serologische Untersuchungen über Dysenterie » (*Centralb. f. Bakt.*, 1919, LXXXII, 437).
37. D'Herelle (F.) : Sur un bacille dysentérique atypique » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1916, XXX, 144-147).
38. Hilgers (W.-E.) : « Ueber die Rasse E. (Milchzuvkerasse) der Pseudodysenterie » (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1920, I, XXX, 77-94).
39. Hoder (F.) : « Mutationserschemungen durch Bakteriophagenwirkung » (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1925, B. 44, 4-6, 429-463).
40. Hutt : « Neue Beiträge zur Kenntniss der Pseudodysenterie und Paradysenterie, sowie der sogennaten Mutation » (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1913, LXXXIV, 108).
41. Ionesco-Mihaiesti et Combiesco : « Sur une épidémie de dysenterie bacillaire chez les singes inférieurs » *C. R. Soc. Biol.*, 1914, LXXXVI, 827).
42. Korthof : « Die Differenzirung der atoxischen Dysenteriebazillen » *Centralblt. f. Bakt.*, 1919, I, LXXXIII, 409).
43. Lebœuf (A.) et Braun (P.) : « Résultat de l'examen microscopique de 436 selles. Fréquence de l'amibiase autochtone intestinale et hépatique » (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1916, oct.).
44. Ledingham (J.) et Penfold (W.) : Recent bacteriological experiences with typhoidal disease and dysentery with notes on the Protozoar parasits in the excreta » (*British Med. Journ.*, 1915, 704-711).
45. Levaditi (C.) et Nicolau (G.) : « Recherches sur la dysenterie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1916, LXXXIX, 839).
46. Liess (W.) : « Ueber Colitisbazillen. Ein Beitrag zur Bakteriologie der sogennanten Pseudodysenteriebazillen » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1919, LXXXIII, 193).
47. Martin (C.-J.), Williams (F.-E.) : « The chance of recovering dysentery bacilli from the stools according to the time elapsing since the onset of the disease » (*Brit. Med. Journ.*, 1918, 447).
48. Maymone (B.) : « Sul significato dei pseudo-dissenteria nella eziologia della dissenteria bacillare » (*Ann. da Igiene*, 1918, XXVIII, 3-4).
49. Maymone (B.) : « Variazioni biologiche del bacillo di Shiga osservate nel corso di una epidemia di dissenteria bacillare » (*Ibid.*, 1919, XXIX, 653-672).
50. Murray (E.-G.-D.) : « An attempt at classification of « Bacillus dysenteriæ » based upon an examination of the agglutinating properties of 53 Strains » (*Journ. Roy. Army Med. Corps*, 1918, XXXI).

51. Nègre (L.) : Infection à bacilles pseudo-dysentériques en Algérie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1916, LXXIX, 44).
52. Nègre (L.), Sergent (Ed.), Foley (H.) : « Le rôle des bacilles pseudo-dysentériques dans les affections intestinales en Algérie » (*Bull. Soc. path. exot.*, 1916, IX, 204).
53. Nègre (L.) : Recherches sur les bacilles pseudo-dysentériques au point de vue de leurs affinités avec les bacilles dysentériques et le bactérium coli » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1917, XXXI, 172-185).
54. Nègre (L.) : « Bacilles paradysentériques isolés en Algérie » (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1917, X. 438).
55. Rajchman (L.), Western (J.) : « Report upon 878 Cases of Bacillary Enteritis » (*Spec. Report Ser.*, n° 5, 98).
56. Remlinger (O.) : « Sur un nouveau bacille dysentérique atypique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1916, LXXIX, 576).
57. Remlinger (P.), Dumas (J.) : « Sur une épidémie de dysenterie bacillaire observée dans l'Argonne » (*C. R. Soc. Biol.*, 1915, LXXVIII, 254).
58. Schmitz (K.-E.-T.) : « Neue Mitteilungen über Verwandlungsfähigkeit Paraagglutination u. s. w. in der Ruhr-Typhus-Coli Gruppe auf Grund experimenteller Beobachtungen » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1919, I. LXXXIII, 1-9, 108-168, 210-227).
59. Seligman (E.) : « Zur Bakteriologie der Ruhr im Kriege » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1917, I, LXXIX, 71-79).
60. Stutzer (M.-J.) : « Eine neue Art des Paradysenteriestäbchens » (*Centralbl. f. Bakt.*, 1923, I, XC, 12).
61. Wolf (G.) : « Ueber das wechselande Kulturelle Verhalten von Ruhrstämmen auf den zur Differential diagnose angegebenen Zuckernährböden » (*Centralblt. f. Bakt.*, 1921, I, LXXXVI, 476).

TRAITEMENT DE LA SCARLATINE PAR LE SÉRUM DE CONVALESCENTS

par

M. CIUCA, V. CRACIUNESCU et J. BAHOV

I

Les premiers succès enregistrés par la sérothérapie spécifique, au moyen du sérum de chevaux immunisés, n'étaient pas encore vulgarisés que l'on avait déjà commencé à utiliser le sérum de convalescents pour le traitement de diverses maladies infectieuses aiguës. La variole, le typhus exanthématique, la pneumonie ont dès le début bénéficié de cette méthode, que Legrain, Auché, Neisser, Silva, Bitzzolo ont été les premiers à appliquer.

En 1895, un an après le Congrès de Budapest, qui consacrait l'emploi du sérum antidiphtérique, Weissbeker utilisait déjà le sérum de convalescents dans le traitement de la rougeole, de la scarlatine et de la fièvre typhoïde. L'efficacité de ces sérums était, bien entendu, des plus variables, étant en fonction du donneur de sérum (forme clinique de la maladie, virulence du germe, réaction de l'organisme, moment de la saignée, etc.).

A partir de 1910, le sérum de convalescents a été particulièrement utilisé dans le traitement des maladies à virus inconnu; il semble que celui de la poliomyélite ait enregistré quelques succès au cours de ces dernières années ; pendant la grande guerre, et à la suite de Ch. Nicolle, l'un de nous, en collaboration avec Cantacuzène, Gérard, Galasesco et Gheorghiu, a appliqué sur une grande échelle des injections de sérum de convalescents aux malades atteints d'exanthématique; les résultats de ces essais ont été des plus inconstants, malgré un certain nombre de cas favorables, tout particulièrement dans les formes à manifestations nerveuses.

Mais c'est surtout à propos du traitement de la scarlatine que

cette méthode a été appliquée, avec un succès croissant, dans les pays où cette maladie continue à faire beaucoup de victimes.

La scarlatine est, en Roumanie, une maladie répandue et à léthalité très élevée, bien que cette dernière tende, depuis quelques années, à décroître considérablement. Il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau ci-joint pour se rendre compte à quel point il était désirable, en l'absence d'une sérothérapie fondée sur la connaissance du germe spécifique, de trouver une méthode permettant quand même de donner au traitement général de cette maladie un caractère plus marqué de spécificité.

STATISTIQUE DES CAS DE SCARLATINE EN ROUMANIE DE 1923 A 1926

	Nombre de cas	*Décès*	*Léthalité*
1923	23.076	3018	13.9 %
1924	19.029	1700	8.9 %
1925	12.562	878	6.9 %
1926	10.689	676	6.3 %

Des statistiques recueillies dans un certain nombre de pays où la scarlatine est endémique ont permis à Netter de réunir plus de huit cents observations de cas où cette maladie a été traitée avec succès par le sérum de convalescents; dans le *Traité de Thérapie anti-infectieuse,* il cite les observations publiées sur cette question par Kling et Widfelt, Moog, Reiss et Jungmann, Koch, Reiss et Herz, Burghardt, Weaver, Rehder, Langer, Rumpell, Birnbaum, Daniel, Bade, Kraus, Mironesco.

L'emploi du sérum de convalescents a donné à Roger des résultats très remarquables dans le traitement des cas hypertoxiques de scarlatine, dont la léthalité est d'habitude excessivement élevée (95 %).

Une statistique de Stockholm, également citée par Netter, et portant sur un grand nombre de cas très graves de scarlatine traités par le sérum de convalescents, montre que cette méthode a fait tomber à 17,77 % la léthalité, qui était de 70,3 % pour les cas non traités. A la suite de ce traitement, la proportion des complications à streptocoques a également subi une baisse de 20 à 30 %; quant aux néphrites, elles n'ont pas été influencées.

D'une façon générale, on peut déduire des observations publiées jusqu'ici que la *léthalité précoce* qui, dans les cas non traités, s'observe dans une proportion de 50,5 %, tombe à 10,5 % à la suite du traitement par le sérum de convalescents.

Nous-même avons soigné, dans notre service de maladies con-

tagieuses de Jassy, un nombre de 2023 cas de scarlatine dans l'espace de cinq années et demie (1922 au 15 juin 1927). Sur ce nombre, 153 ont été traités par le sérum de convalescents. Nous donnons plus loin les résultats de notre expérience; on verra qu'elle confirme avec la plus grande évidence la haute efficacité du traitement par le sérum de convalescents dans les formes malignes de la maladie, les seules où nous l'ayons employé.

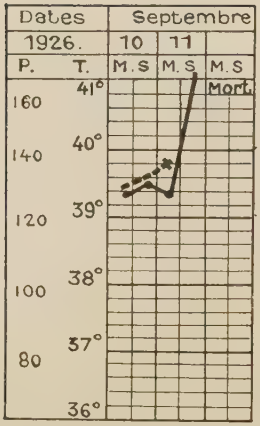
II

Nous ne connaissons pas de méthode permettant de titrer le sérum de convalescents de scarlatine; en l'absence d'un antigène spécifique, cette titration est jusqu'ici impossible. Ses qualités thérapeutiques elles-mêmes sont inconstantes et varient considérablement d'un donneur de sérum à l'autre. Et cependant son action curative est le seul élément qui nous fournisse aujourd'hui un critérium nous permettant d'en apprécier l'efficacité.

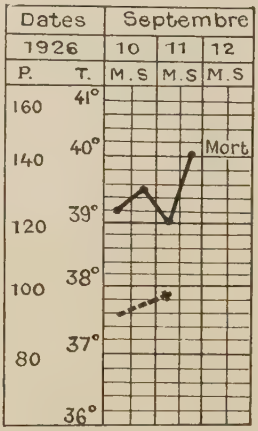
De cette simple constatation, on doit logiquement conclure que l'application de cette méthode thérapeutique aux formes malignes de la scarlatine est seule en mesure de nous renseigner sur la valeur de cette sérothérapie; appliquée aux cas de moyenne intensité, ceux qui guérissent tout seuls, elle est incapable de nous apporter des indications précises au sujet de son pouvoir curatif.

Aussi est-il extrêmement difficile de se faire une opinion sur la valeur de la méthode dans des pays où la scarlatine est essentiellement bénigne et donne une léthalité qui ne dépasse pas 1 %, léthalité due pour une bonne part aux complications secondaires à streptocoques; on verra plus loin que, dans ce genre de complications, l'emploi du sérum de convalescents demeure inefficace. Il en est tout autrement dans les pays où, comme la Roumanie, la léthalité a varié (si l'on consulte les statistiques des vingt-cinq dernières années) de 25 % à 7 %; nous avons dit plus haut que cette léthalité subit depuis un certain nombre d'années une baisse progressive et continue des plus nettes. Dans ce dernier cas, la fréquence des formes malignes hypertoxiques rend relativement aisée l'appréciation critique de la valeur d'une médication spécifique. A une condition cependant : *c'est de ne tenir compte que des résultats obtenus par l'application de la méthode aux cas hypertoxiques exclusivement.*

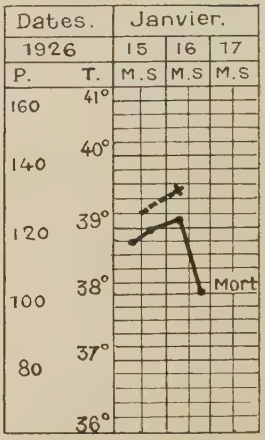
C'est qu'en effet il est illusoire de vouloir apprécier l'efficacité



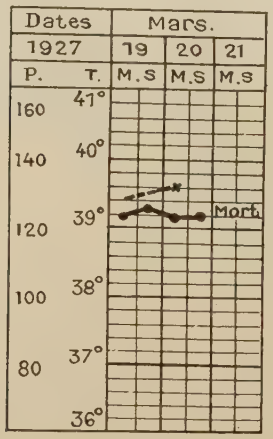
Obs. 1. — M. B..., 14 ans. — 2e jour de la maladie: 10 au 12 septembre 1926. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique.



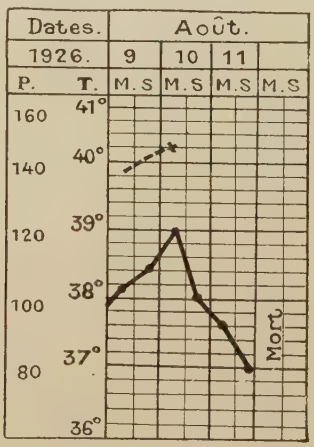
Obs. 2. — E. D..., 13 ans. — 4e jour de la maladie: 10 au 12 septembre 1926. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique.



Obs. 3. — G. B..., 5 ans. — 3e jour de la maladie: 15 au 17 janvier 1926. — Résumé de l'observation: forme hypertoxique.



Obs. 4. — M. H..., 4 ans. — 1er jour de la maladie: 19 au 21 mars 1927. — Résumé de l'observation: forme hypertoxique.



Obs. 5. — E. D..., 2 ans. — 4e jour de la maladie: 9 au 11 août 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique.

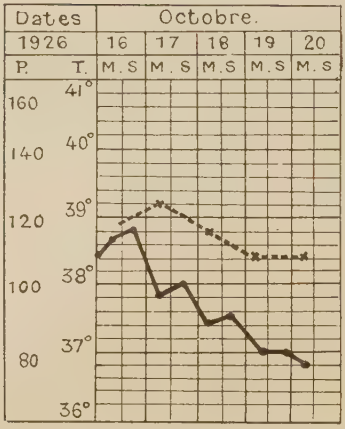
de la sérothérapie par le sérum de convalescents en se basant sur la léthalité moyenne observée dans un foyer épidémique ; il est de toute nécessité de distinguer à ce point de vue la léthalité des cas bénins ou de moyenne intensité d'une part, et celle des formes malignes et hypertoxiques de l'autre : dans le même pays, la première peut être tout à fait insignifiante, alors que la deuxième peut atteindre 90 % à 100 % : cette dernière seule nous fournira, au point de vue de la valeur thérapeutique de la méthode, des données utiles et aisément comparables. On risquerait de se faire une opinion absolument fausse si l'on ne tenait pas compte, en matière d'efficacité sérothérapique, de toute une série de facteurs, parmi lesquels l'état d'intoxication propre à chacun des malades soumis au traitement vient en première ligne.

En effet, on appréciera selon des normes toutes différentes la valeur curative d'un sérum selon qu'il aura eu raison d'un cas de scarlatine hypertoxique tuant parfois en vingt-quatre heures ou même moins, ou qu'il aura été utilisé pour le traitement d'un cas très léger, guérissant d'habitude spontanément et dont l'évolution fébrile ne dure parfois que deux à trois jours.

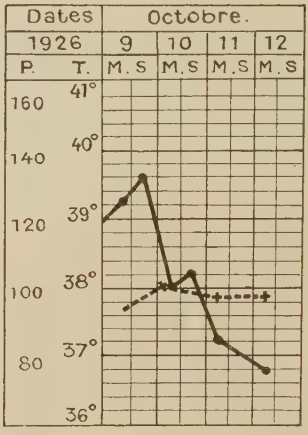
Aussi, pour apprécier sainement l'action curative du sérum de convalescents, la statistique doit porter exclusivement sur les formes les plus graves, celles qui tuent presque toujours. C'est la règle que nous avons adoptée dans notre travail. Nous ne tiendrons aucun compte des cas de gravité moyenne auxquels nous avons appliqué le traitement et qui, vraisemblablement, auraient guéri sans cela.

Pour être fixé sur la justesse de ce point de vue et saisir son importance lorsqu'il s'agit d'estimer l'efficacité thérapeutique du sérum de convalescents, il suffit de comparer entre elles un certain nombre de courbes de malades recueillies aux cours d'une même épidémie et portant les unes sur des formes hypertoxiques de scarlatine, les autres sur des formes à évolution clinique normale; d'autres enfin qui ont des formes très bénignes. Toutes ont été prises dans notre service de l'hôpital d'isolement de Jassy, pendant l'épidémie de 1926-1927. Aucun de ces cas n'a été traité par le sérum.

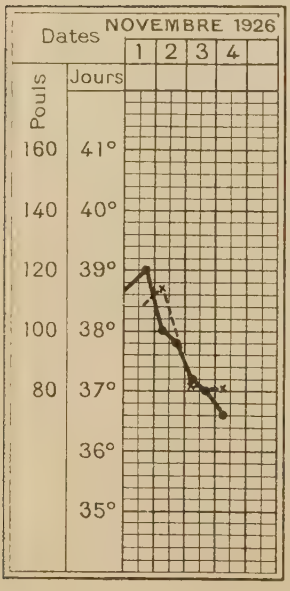
Voici d'abord les courbes des malades M. B..., E. D..., G. B..., M. H... et E. D... Il s'agit de formes hypertoxiques ayant évolué en deux ou trois jours et s'étant toutes terminées par la mort (observations 1, 2, 3, 4, 5).



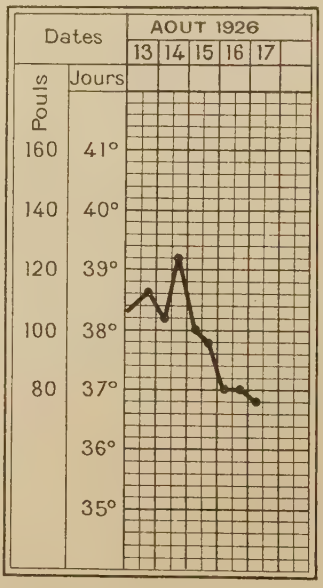
Obs. 6. — L. B..., 11 ans. — 1er jour de la maladie : 16 octobre au 18 novembre 1926. — Résumé de l'observation : forme à évolution régulière, guérison.



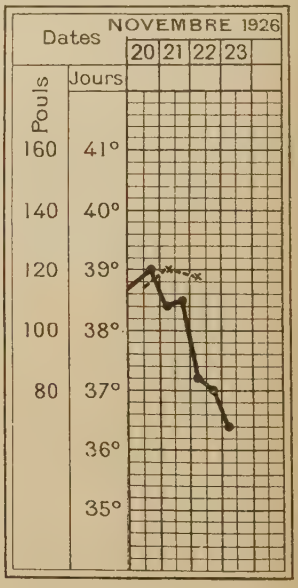
Obs. 7. — N. F..., 10 ans. — 1er jour de la maladie : 9 octobre au 11 novembre 1926. — Résumé de l'observation : forme à évolution régulière, guérison.



Obs. 8. — I. S..., 11 ans. — 1er jour de la maladie : 1er novembre au 3 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme à évolution régulière, guérison.



Obs. 9. — A. B..., 5 ans. — 1er jour de la maladie : 13 août au 18 septembre 1926. — Résumé de l'observation : forme à évolution régulière, guérison.



Obs. 10. — R. H..., 26 ans. — 1er jour de la maladie : 20 novembre au 17 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme à évolution régulière, guérison.

Voici maintenant une série de courbes de scarlatine à évolution normale, recueillies au cours de la même épidémie. Les malades L. B..., N. F..., I. S..., A. B..., R. H..., qui les ont fournies (observations 6, 7, 8, 9, 10), n'ont pas suivi d'autre traitement que les quelques soins élémentaires usités dans de pareils cas (diète lactée, désinfection du nez et de la bouche, etc.). Ces cas ont été pris au hasard; ils représentent le type clinique moyen de la scarlatine au cours de cette épidémie; quelle valeur critique aurait-on pu attribuer au traitement sérothérapique appliqué à ces formes, dont le pronostic est presque toujours favorable ?

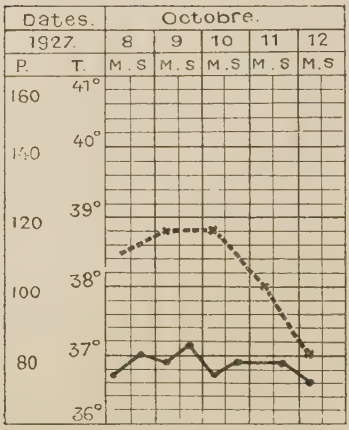
Enfin, pendant le même laps de temps, nous avons pu observer un très grand nombre de cas à évolution des plus bénignes : fébricule insignifiante, angine très légère, éruption à peine marquée et fugace, desquamation légère. Les courbes 11, 12, 13, appartenant aux malades E. H..., S. L... et S. A..., sont très représentatives de ce type clinique, si léger et si répandu.

La comparaison de ces trois catégories de courbes suffisent pour faire comprendre aussitôt la nécessité de ne tenir compte, si l'on veut juger de l'efficacité du sérum, que des malades appartenant à la première catégorie.

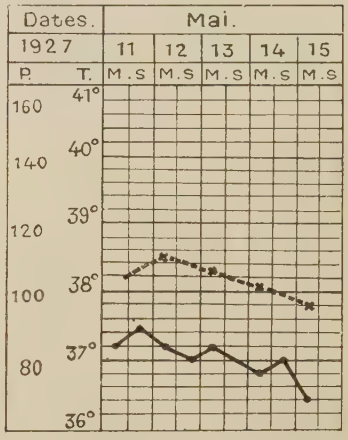
Ainsi donc, nous considérons comme indispensable, dans ce genre de recherches, de grouper séparément, au cours d'une même épidémie, les cas à forme maligne ou hypertoxique d'une part, celles d'intensité moyenne et à évolution normale de l'autre, enfin les formes très bénignes dont il est si difficile de fixer la limite inférieure, attendu que leur insignifiance est souvent telle qu'elles passent complètement inaperçues. C'est le second groupe, celui des formes moyennes, qu'il faut prendre pour type lorsque l'on veut juger de l'importance de ces vagues épidémiques si bien caractérisées par J. Cantacuzène dans son travail sur la scarlatine en Roumanie, présenté à l'Office international d'Hygiène publique (1).

Les formes hypertoxiques, sous forme de petits foyers isolés, existent en Roumanie, même au cours des épidémies dont le caractère général est la bénignité. C'est ce que nous montre clairement l'épidémiologie de la scarlatine telle que nous l'avons pu observer à Jassy pendant ces six dernières années. C'est ainsi que nous avons pu nous convaincre qu'au cours d'une épidémie

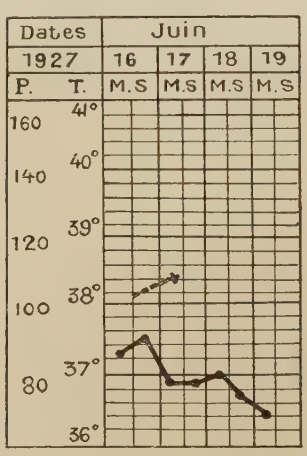
(1) J. Cantacuzène : *Bull. Office international d'Hygiène publique*, 1926, t. XVIII, p. 745.



Obs. 11. — E. H..., 15 ans. — 1er jour de la maladie : 8 juin au 13 août 1927. — Résumé de l'observation : forme très bénigne.



Obs. 12. — S. L..., 14 ans. — 1er jour de la maladie : 11 mai au 10 juin 1927. — Résumé de l'observation : forme très bénigne.



Obs. 13. — S. A..., 5 ans. — 1er jour de la maladie : 16 juin au 23 juillet 1927. — Résumé de l'observation : forme très bénigne.

dont la léthalité moyenne a oscillé entre 3 % et 7 % (ce qui, en Roumanie, peut être considéré comme épidémie bénigne), on constate toujours, çà et là, l'existence *de foyers épidémiques de maison,* caractérisés les uns par un ensemble de cas des plus bénins, les autres par l'apparition simultanée de formes d'une haute malignité. Voici des faits qui démontrent suffisamment la nécessité de ne juger de l'efficacité de la sérothérapie qu'en fonction de la forme clinique présentée par les malades soumis aux inoculations de sérum, et de ne faire porter la statistique exclusivement que sur le nombre total des cas toxiques ou hypertoxiques traités (ou non traités) par cette méthode. Toute autre façon de procéder conduit à des conclusions erronées. Nous pouvons citer comme exemple la petite épidémie de scarlatine qui se produisit à Jassy en 1922; elle compta cent quatre-vingt-sept cas en tout avec une léthalité moyenne de 4,8 %. Malgré le caractère très bénin de l'épidémie considérée dans son ensemble, on put quand même y relever quatre cas hypertoxiques suivis de mort précoce (au cours des cinq premiers jours de la maladie); cinq autres cas de mort ont été provoqués par les complications dues au streptocoque. On voit que le chiffre de 4,8 %, rapporté au nombre total des formes cliniques, ne donne aucun renseignement sur la gravité extraordinaire des formes hypertoxiques qui, considérées à part, ont fourni cette année-là une léthalité de 100 %.

Nous allons maintenant passer en revue successivement les résultats obtenus au cours des années suivantes (1923-1927). Nous y avons acquis, par étapes successives, une expérience qui nous a permis de perfectionner petit à petit le mode d'application de la méthode et d'en préciser le déterminisme. Aussi croyons-nous qu'il y a intérêt à présenter pour chacune des épidémies successives que nous avons été à même de suivre les observations et les enseignements fournis par chacune d'elles prise isolément. Puis nous conclurons.

III

Méthode. — Quelques mots d'abord sur la manière de récolter le sérum et sur son mode d'emploi.

Nous avons employé d'ordinaire le sérum de convalescents de scarlatine. Cependant, dans les cas d'urgence, ou lorsque le sérum manquait, nous nous sommes servis du sang total de ces convalescents, inoculé aux malades immédiatement après la récolte;

nous en avons retiré des résultats sensiblement comparables à ceux du sérum.

Le moment le plus favorable pour la récolte du sérum (ou du sang total) est compris entre *le trentième et le quarantième jour après le début de la maladie.* Les résultats obtenus sont moins favorables si la saignée se pratique avant cette époque. On choisit, pour cette récolte, des individus qui ne soient porteurs d'aucune lésion suppurative aiguë ou d'aucune lésion chronique.

Les sérums provenant de plusieurs malades différents sont mélangés et le mélange est chauffé à 56° pendant une demi-heure, puis conservé en ampoules scellées à la lampe et maintenues à la glacière. Etant donné les différences qui existent dans l'efficacité thérapeutique des divers sérums, nous avons toujours préféré, toutes les fois que la chose a été possible, employer des mélanges. Les besoins du service, ainsi que ceux des malades soignés en ville, ne permettaient guère de faire une sélection parmi nos donneurs de sérum, au point de vue de la forme clinique qu'avait présenté leur maladie. Aussi, sauf ceux qui présentaient les contre-indications signalées plus haut, tous les convalescents étaient-ils saignés. Malgré cela, nous nous sommes souvent trouvés à court de sérum : il ne faut pas oublier, en effet, que la plupart de nos donneurs étaient des enfants; aussi étions-nous obligés d'observer dans l'emploi du sérum une stricte économie.

Les injections se pratiquent d'ordinaire dans les muscles. Dans les cas très graves où il s'agit d'aller vite, nous pratiquons des injections intraveineuses. Les doses inoculées varient selon les cas entre 25 et 200 centimètres cubes, répartis sur plusieurs jours successifs. Les doses maxima inoculées dans les veines d'un seul coup n'ont pas dépassé 50 centimètres cubes. Sitôt la désintoxication obtenue, on arrête les inoculations. Au début de notre pratique, ainsi qu'on le verra plus loin, nous employions des doses beaucoup plus faibles (5 à 10 cmc.); aussi les résultats étaient-ils beaucoup moins favorables. Il faut aller fort et vite, la précocité de l'injection ayant une importance capitale. Tout malade atteint de scarlatine maligne était inoculé dans les deux heures qui suivaient son entrée à l'hôpital. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, l'emploi de la sérothérapie était limité aux cas toxiques et hypertoxiques.

A part le traitement sérothérapique, le traitement général du malade et les soins hygiéniques étaient rigoureusement appliqués dans tous les cas: trois grands bains tièdes par jour, emploi des

cardiotoniques, désinfection de la bouche et du nez, surveillance des fonctions rénales, etc.

IV

Voyons maintenant ce que nous ont enseigné les épidémies observées à Jassy de 1923 à 1927; toutes ont présenté un caractère commun de bénignité, avec l'existence, pour chacune d'elles, d'un certain nombre de formes hypertoxiques à léthalité très élevée.

a) Epidémie de 1923. — De même que l'épidémie de 1922 dont il a été question plus haut, celle-ci fut bénigne et ne présenta qu'un nombre relativement restreint de cas. Sur cent soixante-quatre malades, il y eut dix morts (soit une léthalité de 5,4 %), sur lesquels six furent dues à des formes hypertoxiques et quatre à des complications tardives à streptocoques.

Ce fut au cours de cette épidémie que nous commençâmes à employer le sérum de convalescents, et cela à doses beaucoup trop petites : en tout 5 à 15 centimètres cubes de sérum ou de sang total. Et cependant, malgré ces quantités minimes, l'on put déjà se rendre compte de l'efficacité de la méthode.

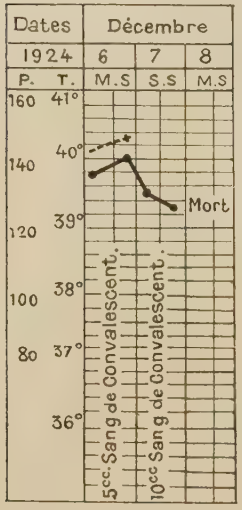
Sur les six malades atteints de formes hypertoxiques, deux ne reçurent aucun traitement spécifique. Tous deux moururent dans les quarante-huit heures qui suivirent leur entrée à l'hôpital. Cette léthalité de 100 % est celle que nous avions déjà constatée l'année précédente pour les formes hypertoxiques; c'est celle que nous eûmes également l'occasion de constater par la suite toutes les fois que le malade atteint n'était pas soumis au traitement sérothérapique.

Les quatre autres malades reçurent chacun une ou deux injections de sérum ou de sang de convalescents. Le malade V. R... reçut une injection unique de 5 centimètres cubes de sérum sous la peau au quatrième jour de sa maladie. Il succomba au bout de quarante-huit heures sans avoir été amélioré. Les malades L. S..., S. L... et P. P... furent amenés à l'hôpital dès le premier jour de leur maladie ; ils présentaient une forme clinique identique aux précédents, avec pronostic à peu près fatal. Ils reçurent chacun 15 centimètres cubes de sérum sous la peau. Douze à vingt heures après l'injection, on pouvait assister à une véritable désintoxication du malade s'opérant, pour ainsi dire, sous les

yeux de l'observateur : chute de la fièvre, débâcle urinaire, disparition de l'agitation, etc. *L'action antitoxique du sérum ne pouvait faire de doute.* Cette léthalité de 25 % parmi les cas traités faisait, avec celle de 100 % observée en 1922-1923 parmi les hypertoxiques non traités, — et cela malgré les faibles doses de sérum employées, — une antithèse impressionnante.

Les doses que nous employions alors nous paraîtraient aujourd'hui absolument insuffisantes.

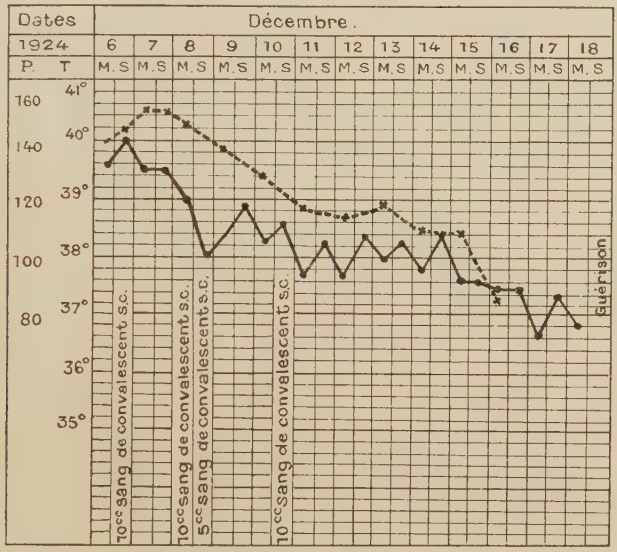
b) Epidémie de 1924. — Nous soignâmes à l'hôpital d'isolement trois cent quarante et un cas de scarlatine. Cette épidémie eut un caractère marqué de bénignité ; elle donna dix-neuf morts ; la léthalité fut de 5,5 %. Elle nous fournit néanmoins quinze cas hypertoxiques, dont sept répartis entre trois « foyers de maison » bien délimités ; tous présentèrent une forme particulièrement virulente avec état d'intoxication profonde. Ces formes hypertoxiques de la scarlatine, avec leurs associations en foyers, apparaissant au milieu d'une épidémie à caractère général bénin, offrent un type clinique si tranché, si différent du type courant de la maladie ambiante, qu'il nous a semblé intéressant, à titre documentaire, de résumer brièvement l'observation de deux des familles dont il vient d'être question.



Obs. 14. — M. F..., 10 ans. — 4e jour de la maladie : 6 au 8 décembre 1924. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique, forte virulence de foyer. — Traitement : sang de convalescent, 15 cc. ; *effet antitoxique nul, sérothérapie tardive, quantité insuffisante de sang de convalescent.*

Famille Fer... — Les trois frères, âgés de huit à douze ans, tombent malades l'un après l'autre en l'espace de trois jours. Le premier meurt à la maison, moins de douze heures après le début des accidents. Les deux autres, M. F... et G. F..., sont conduits à l'hôpital, présentant l'un et l'autre une forme hypertoxique des plus graves, identique comme symptomatologie chez l'un et l'autre frère : facies de cholérique, vomissements incoercibles, relâchement des sphincters, forte fièvre, cyanose accentuée (scarlatine bleue) alternant avec un exanthème livide; tachycardie, dyspnée intense, hypotension artérielle, délire, etc.

L'un des deux frères, M. F..., meurt vingt-quatre heures après son entrée à l'hôpital avec phénomènes d'intoxication bulbaire et aiguë; il avait reçu à l'entrée 5 centimètres cubes de sang total de convalescents et 10 centimètres cubes le lendemain; il se trouvait à ce moment au quatrième jour de sa maladie (voir l'observation 14). L'autre frère (G. F...) (voir l'observation 15), qui est tombé malade en même temps, entre à l'hôpital dans un état d'intoxica-


Dates
Décembre.
1924
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
P. T
M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S M.S
160 140 120 100 80
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
10cc sang de convalescent s.c.
10cc sang de convalescent s.c.
5cc sang de convalescent s.c.
10cc sang de convalescent s.c.
Guérison

Obs. 15. — C. F..., 12 ans. — 4e jour de la maladie : 6 décembre 1924 au 20 janvier 1925. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique, forte virulence de foyer (2 cas mortels en moins de 48 heures). — Traitement : sang de convalescent 35 cc. s. c. ; *effet antitoxique certain.*

tion profonde: forte fièvre, pouls incomptable, dyspnée intense avec respiration saccadée, vomissements incoercibles, relâchement des sphincters, délire violent alternant avec des phases de somnolence complète, cyanose des muqueuses, exanthème livide et cyanotique, facies de cholérique. On lui injecte en tout 35 centimètres cubes de sang total de convalescents sous la peau, dont 10 centimètres cubes le jour même de son entrée à l'hôpital, 15 le surlendemain et 10 deux jours plus tard. Douze heures après la première injection, une détente très sensible se produisit ; la fièvre commença à tomber, la conscience revint petit à petit. Ce mieux s'accentua sans arrêt. Au bout de cinq jours, la désintoxi-

cation du malade est complète, bien que la température ne soit pas encore revenue à la normale ; guérison sans complications. Cette dernière observation est des plus instructives : 1° parce que le pronostic pour les trois frères était fatal en l'absence de traitement spécifique ; 2° parce que l'amélioration a suivi de très près l'injection d'une dose minime (10 centimètres cubes) ; 3° parce que la quantité totale de sérum employée n'a pas dépassé 35 centimètres cubes. Notons que le sang inoculé provenait d'une seule convalescente.

Si nous avons insisté sur l'observation de la famille Fer..., c'est qu'elle a presque la valeur d'une expérience : trois cas d'égale gravité, à pronostic fatal tous trois. Le premier, non traité par le sérum, meurt en douze heures ; ce cas donne la mesure de la gravité des deux autres et sert de témoin ; le second ne peut être sauvé par une inoculation trop tardive et faite à dose trop faible ; le troisième, inoculé tardivement lui aussi, mais avec une dose sensiblement plus forte, guérit complètement, et l'amélioration suivit de très près la première injection. Ajoutons que l'hémoculture faite à l'autopsie de M. Fer... ne donna pas de streptocoques.

Famille Krij... — A la même époque, on nous amena à l'hôpital trois petits malades : deux fillettes et un garçonnet, atteints tous trois de scarlatine à forme hypertoxique dont le tableau clinique rappelait exactement celui des frères Fer... (voir ci-dessus). Un quatrième enfant, frère de nos trois malades, venait de succomber à la maison de scarlatine maligne en moins de vingt-quatre heures. Voilà donc un nouvel exemple d'épidémie de maison ; tous les enfants ont été atteints, tous présentent des formes malignes faisant contraste avec la bénignité de l'épidémie ambiante.

Les trois malades furent inoculés au sérum de convalescents le premier et le second jour de leur entrée à l'hôpital. Les doses totales injectées ne dépassaient pour aucun d'eux 10 centimètres cubes. Néanmoins, l'action antitoxique du sérum fut évidente et rapide ; vingt-quatre heures après la seconde injection, la désintoxication était avancée et ne tarda pas à être obtenue complètement. Les trois malades guérirent de la scarlatine. Ceci ne les empêcha pas de faire des complications tardives, très graves, à streptocoques ; la plus jeune, Véronique, meurt au vingt-septième jour de la maladie avec péritonite, septicémie et abcès de la rate à streptocoques ; les deux autres s'en tirèrent avec une forte

néphrite; otite double et localisations phlegmoneuses diverses dues aux streptocoques.

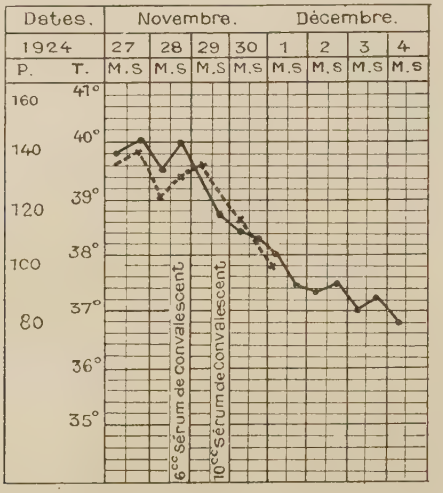
En résumé, au cours de cette épidémie de 1924, quinze cas hypertoxiques furent traités par le sérum ou le sang total de convalescents. Tous les cas hypertoxiques de même ordre qui, pour des raisons diverses, ne furent pas soumis à ce traitement, succombèrent ; la léthalité, de même que pour les années précédentes, fut par conséquent de 100 % pour cette catégorie de malades. Il n'est pas douteux qu'en l'absence de traitement spécifique nous n'eussions eu à constater, parmi nos malades traités, la même proportion de décès. Or, parmi ces quinze malades, quatre (S. F..., Stat. Min., H. K..., M. Fer...) moururent dans les quarante-huit heures qui suivirent leur entrée à l'hôpital ; les trois premiers ne dépassaient pas l'âge de trois ans ; le quatrième (M. Fr...) était âgé de dix ans. Un seul d'entre eux (H. K...) avait été amené à l'hôpital au début de sa maladie ; les autres furent inoculés assez tardivement : de deux à quatre jours après l'apparition des accidents.

Dans trois autres cas, l'action antitoxique se produisit nettement après l'injection du sérum de convalescents (T. R..., I. J..., V. Crij...). Les phénomènes relevant de l'intoxication générale disparurent rapidement ; ces trois malades succombèrent néanmoins à des complications à streptocoques survenues du quatorzième au vingtième jour de la maladie.

Dans ces sept cas mortels, les doses de sérum ont été manifestement insuffisantes et n'ont pas dépassé 10 centimètres cubes par malade.

Les huit autres cas qui présentèrent une forme de malignité semblable aux sept précédents ont tous guéri. Les quantités de sérum inoculées ont varié de 10 à 35 centimètres cubes ; chez tous, les injections étaient rapidement suivies de phénomènes de désintoxication générale : chute de la fièvre, disparition de la tachycardie et de la dyspnée, suppression des vomissements, reprise de la fonction rénale, et, d'une façon générale, disparition de tous les phénomènes toxiques. Notons également que, sur ces huit cas favorables, quatre n'ont présenté aucune complication streptococcique ; chez les quatre autres, le streptocoque a donné lieu à des complications de même ordre et tout aussi graves que celles que l'on observe chez les malades non soumis au traitement spécifique.

La courbe n° 16 est celle d'un malade (E. M...) à forme hypertoxique très grave ; elle montre assez bien l'efficacité d'une quantité moyenne (16 cc.) de sérum de convalescents.



Obs. 16. — E. M..., 12 ans. — 2e jour de la maladie : 27 novembre au 31 décembre 1924. — Résumé de l'observation : forme toxique. — Traitement : sér. de convalescent 16 cc. ; *effet thérapeutique évident.*

Somme toute, 26 % des malades à formes hypertoxiques traités par le sérum n'ont tiré du traitement aucun bénéfice ; il s'agissait de cas traités tardivement et avec des doses faibles (10 cc.); 14 % ont guéri de leur état d'intoxication, mais ont succombé à des complications tardives à streptocoques qui n'ont nullement été influencés par le traitement sérothérapique ; *enfin 60 % de ces cas ont guéri* ; ils ont été traités pendant les deux premiers jours de la maladie (sauf l'un, au quatrième jour) et ont reçu de 10 à 36 centimètres cubes de sérum : chez beaucoup de ces derniers, le traitement curatif par le sérum n'a pas empêché des complications, souvent assez graves, à streptocoques. La léthalité, dans tous ces cas, eût dû être de près de 100 % si le traitement par le sérum n'avait pas été appliqué. Nous renvoyons, à ce propos, aux observations nos 1, 2, 3, 4, 5, qui sont celles de malades atteints de formes hypertoxiques non traités par le sérum et enlevés en moins de quarante-huit heures, avec des symptômes d'intoxication bulbaire, malgré le traitement général symptomatique qui leur avait été appliqué.

Notons que, dans aucun de ces cas hypertoxiques soignés par nous, nous n'avons pu isoler le streptocoque du sang, pas plus pendant la vie qu'à l'autopsie (cette dernière était pratiquée dès les premières heures qui suivaient la mort).

c) Épidémie de 1925. — Nous avons reçu, au cours de cette année, deux cent quatre-vingt-onze scarlatineux à l'hôpital d'isolement de Jassy. Il y eut vingt-trois morts, soit une *léthalité de 7,8 %*. Sur ce nombre total de malades, le pourcentage des cas hypertoxiques a été de 6,1 %. Ici également, la totalité de ces malades graves a été fournie par un petit nombre de foyers de maison bien délimités. L'existence de ces *foyers familiaux* dans lesquels les formes malignes prédominent constituent l'un des traits caractéristiques des épidémies de scarlatine en Roumanie. Citons comme exemples au cours de l'épidémie de 1925 : la famille Har..., dont les cinq enfants furent atteints de scarlatine à forme grave : trois moururent, soit une léthalité de 60 % ; la famille N..., dont les cinq enfants tombèrent malades également et dont quatre moururent ; soit une léthalité de 75 %.

Sur nos vingt-trois décès de l'hôpital, la mortalité précoce (formes toxiques tuant du premier au cinquième jour) a donné une léthalité de 26 % ; le reste (74 %) est dû aux complications streptococciques survenues du sixième au quarantième jour de la maladie.

Les résultats de la sérothérapie par le sérum de convalescents ont été les suivants : sur les dix-huit cas de forme hypertoxique que nous eûmes à soigner, trois petits malades (S. Har..., M. D..., On. V...) sont morts avec des phénomènes bulbaires. Tous trois avaient été soumis au traitement du quatrième au cinquième jour de la maladie, donc très tardivement. Trois autres (S. F..., G. Coj..., M. G...) qui, cliniquement, présentaient une forme identique aux précédents, ont fait une désintoxication complète à la suite du traitement sérothérapique. Ils ont succombé, malgré cela, tous trois à une septicémie à streptocoques survenue après le dixième jour de la maladie. *Le sérum de convalescents, qui était rapidement venu à bout des phénomènes toxiques de la scarlatine, n'avait eu cependant aucune prise sur l'infection streptococcique généralisée.*

Par contre, les douze malades atteints de scarlatine hypertoxique et qui purent être soignés dès le début de la maladie furent tous sauvés après avoir reçu en plusieurs fois des doses de sérum variant entre 15 centimètres et 50 centimètres cubes.

Ce résultat thérapeutique confirme pleinement l'action spécifique du sérum, puisque *66,6 % de nos malades atteints de formes hypertoxiques furent guéris complètement* ; 16,7 % furent désintoxiqués, mais moururent de septicémie à streptocoques; 16,7 % moururent sans avoir retiré aucun bénéfice du traitement; il est vrai que ce dernier fut commencé très tard (du quatrième au cinquième jour de la maladie). Peut-on espérer faire mieux dans une forme maligne qui tue dans près de 100 % des cas ?

d) Epidémie 1926-1927. — L'épidémie de scarlatine fut très étendue à Jassy pendant cet intervalle d'un an et demi ; entre le 1er janvier 1926 et le 15 juin 1927, nous reçûmes dans notre service de contagieux *mille quarante scarlatineux* qui nous fournirent un total de quarante-cinq morts, soit une *léthalité moyenne de 4,3 %*

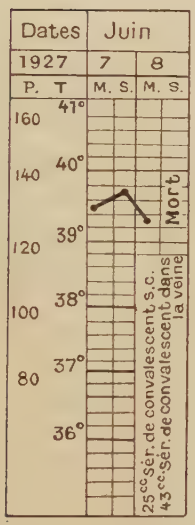
Instruits par nos expériences précédentes, nous pûmes serrer de plus près le déterminisme de la méthode de traitement par le sérum de convalescents; nous l'appliquâmes, surtout pendant la seconde partie de cette période, *en employant des doses beaucoup plus élevées de sérum*; nous pûmes également préciser les notions acquises antérieurement relativement à l'action négative de ce sérum sur les complications dues au streptocoque ; et enfin nous fîmes de nombreuses expériences sur la valeur du traitement de la scarlatine par le sérum des chevaux immunisés contre la toxine des streptocoques hémolytiques isolés de la gorge des scarlatineux (sérum de Dick).

Nous envisagerons d'abord un premier groupe de malades, atteints de formes hypertoxiques, sans complications à streptocoques. Nous eûmes à soigner *vingt-six de ces formes malignes.* Cinq de ces malades, âgés de deux à quinze ans, n'ont pas été traités par le sérum. Tous sont morts dans les quarante-huit heures qui suivirent leur entrée à l'hôpital. Ils présentèrent, par conséquent, une léthalité de 100 %. Leurs observations résumées (observations 1, 2, 3, 4, 5) sont reproduites au début de ce travail. (Nous y renvoyons le lecteur.) La forme clinique présentée par eux était exactement celle que nous avons décrites dans l'observation de la famille Fer...

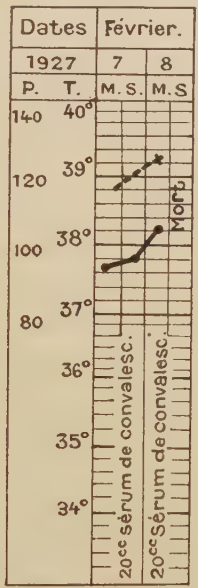
Les vingt et un autres cas hypertoxiques présentèrent également une symptomatologie identique. Le pronostic chez eux était à peu près fatal, en l'absence de traitement spécifique. Tous furent traités avec de fortes doses de sérum comprises entre

30 et 210 centimètres cubes. Un seul (observation 19, cas mortel) ne reçut que 10 centimètres cubes.

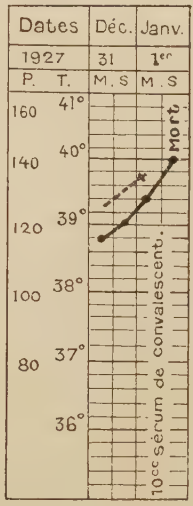
Ainsi donc, *sur ces vingt et un cas traités, quatre succombèrent et dix-sept guérirent.* Les quatre cas mortels moururent avec des phénomènes d'intoxication bulbaire; nous donnons ci-après les observations résumées de trois d'entre eux (observations 17, 18, 19).



Obs. 17. — E. P..., 28 ans. — 3e jour de la maladie: 7 au 8 juin 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique. — Traitement: sér. de convalescent 25 cc. s. c. et 43 cc. dans la veine ; *désintoxication évidente, sérothérapie tardive.*

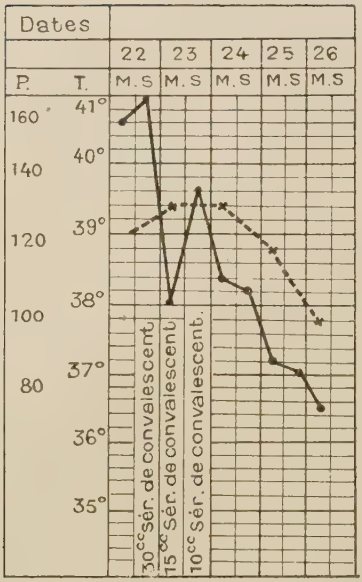


Obs. 18. — G. V..., 4 ans. — 2e jour de la maladie : 7 au 8 février 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique. — Traitement : sér. de convalescent 40 cc. ; *effet nul.*

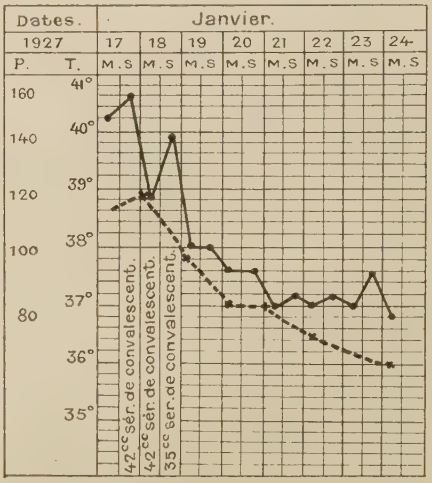


Obs. 19. — S. B..., 9 mois. — 1er jour de la maladie : 31 décembre 1926 au 1er janvier 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique. — Traitement : sér. de convalescent 10 cc. ; *effet nul.*

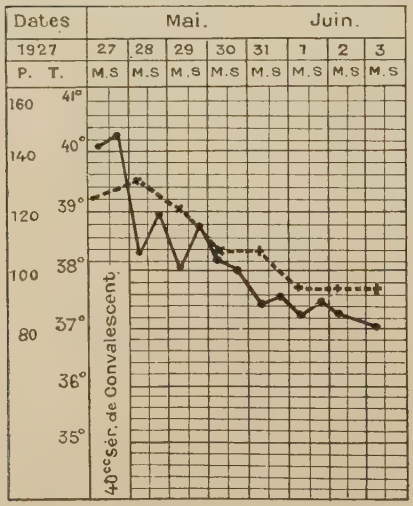
Les observations des dix-sept malades guéris par l'action du sérum sont des plus instructives: chez tous, sans exception, on assiste à la disparition des accidents toxiques très rapidement après le début du traitement; douze heures après la première inoculation faite avec une dose de sérum qui n'a jamais été



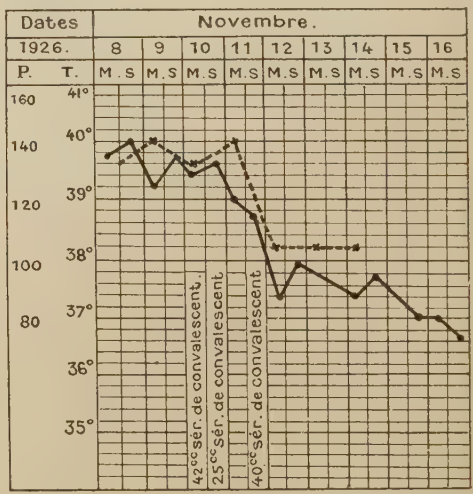
Obs. 20.— C. C..., 6 ans. — 2e jour de la maladie : 22 .... au ..... — Résumé de l'observation: forme hypertoxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 55 cc.; *effet thérapeutique évident.*



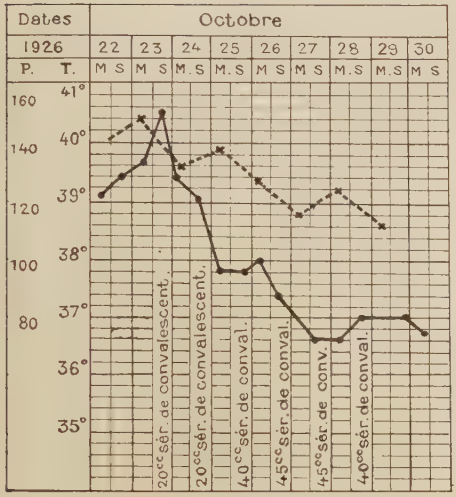
Obs. 21. — I. I..., 18 ans. — 1er jour de la maladie : 17 janvier au 18 février 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 119 cc. ; *effet thérapeutique évident.*



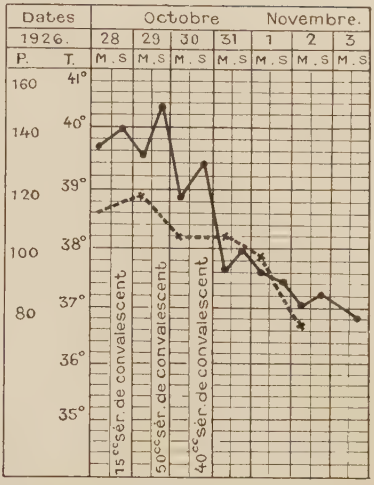
Obs. 22. — D. E..., 17 ans. — 2e jour de la maladie : 27 avril au 3 juillet 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement: sér. de convalescent 40 cc. ; *effet thérapeutique évident.*



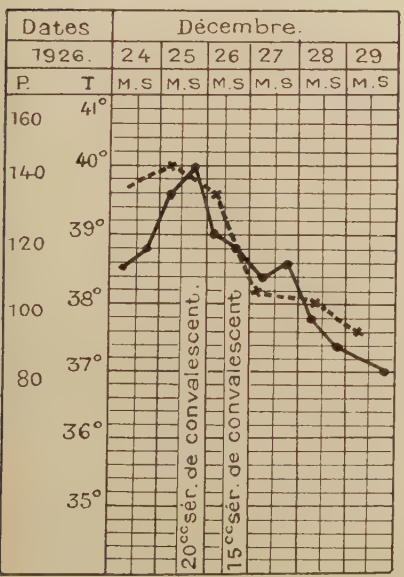
Obs. 23. — E. S..., 9 ans. — 3e jour de la maladie : 8 novembre au 6 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 107 cc. ; *effet thérapeutique évident.*


Dates
Octobre
1926
22 23 24 25 26 27 28 29 30
P. T.
M S M S M S M S M S M S M S M S M S
160 140 120 100 80
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
20cc sér. de convalescent.
20cc sér. de convalescent.
40cc sér. de conval.
45cc sér. de conval.
45cc sér. de conv.
40cc sér. de conval.

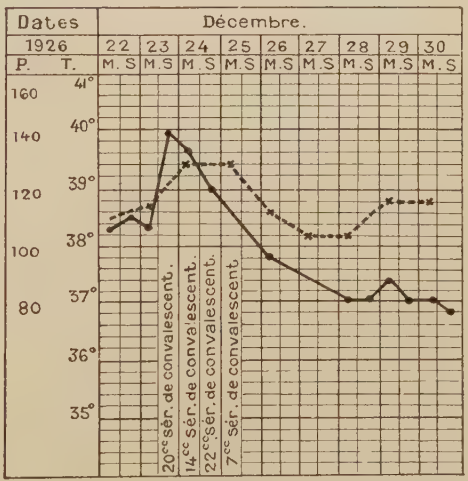
Obs. 24. — T. L..., 5 ans. — 2e jour de la maladie : 22 octobre 1926 au 1er février 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 210 cc. ; *effet thérapeutique évident.*


Dates
Octobre
Novembre.
1926.
28 29 30 31 1 2 3
P. T.
M S M S M S M S M S M S M S
160 140 120 100 80
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
15cc sér. de convalescent
50cc sér. de convalescent
40cc sér. de convalescent

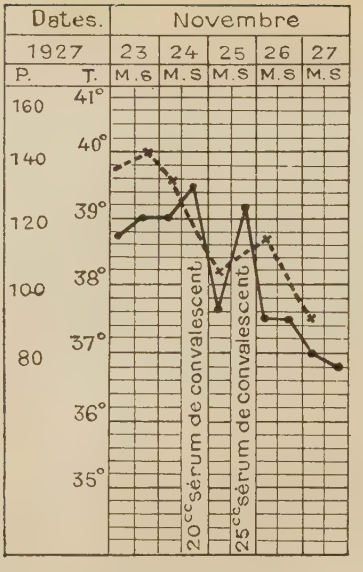
Obs. 25. — R. I..., 17 ans. — 4e jour de la maladie : 28 octobre au 28 novembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 105 cc. ; *effet thérapeutique évident.*


Dates
Décembre.
1926.
24 25 26 27 28 29
P. T
M S M S M S M S M S M S
160 140 120 100 80
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
20cc sér. de convalescent.
15cc sér. de convalescent

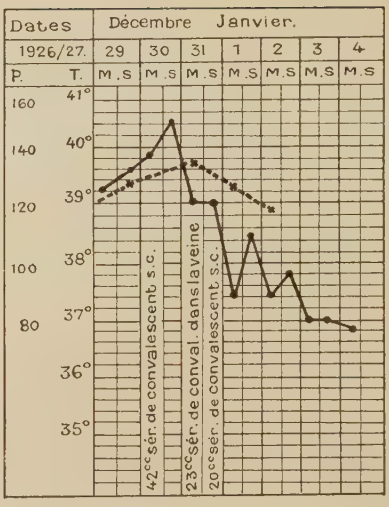
Obs. 26. — L. M..., 7 ans. — 1er jour de la maladie : 24 décembre 1926 au 31 janvier 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 35 cc. ; *effet thérapeutique évident.*


Dates
Décembre.
1926
22 23 24 25 26 27 28 29 30
P. T.
M S M S M S M S M S M S M S M S M S
160 140 120 100 80
41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°
20cc sér. de convalescent.
14cc sér. de convalescent.
22cc sér. de convalescent.
7cc sér. de convalescent.

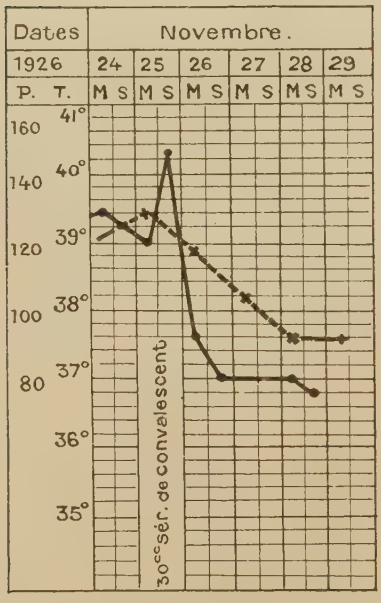
Obs. 27. — I. B..., 6 ans. — 1er jour de la maladie : 22 décembre 1926 au 9 janvier 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 63 cc. ; *effet thérapeutique évident.*



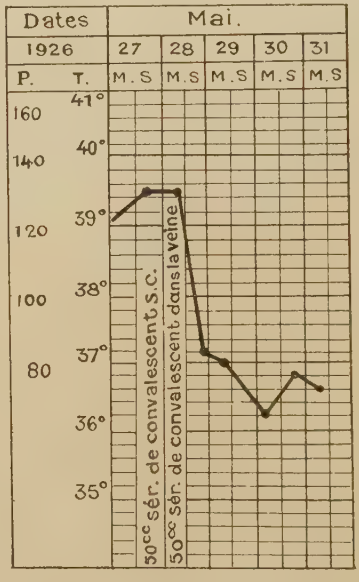
Obs. 28. — M. A..., 7 ans. — 1er jour de la maladie : 23 novembre au 28 décembre 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 45 cc. ; *effet thérapeutique évident.*



Obs. 29. — A. I..., 20 ans. — 3e jour de la maladie: 29 décembre 1926 au 27 janvier 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. rénales, guérison. — Traitement: sér. de convalescent 62 cc. s. c. et 23 cc. dans la veine; *effet thérapeutique évident.*



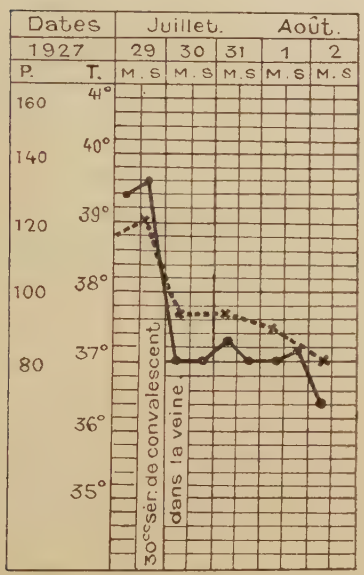
Obs. 30. — E. T..., 6 ans. — 1er jour de la maladie : 24 novembre 1926 au 1er janvier 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 30 cc. ; *effet thérapeutique évident.*



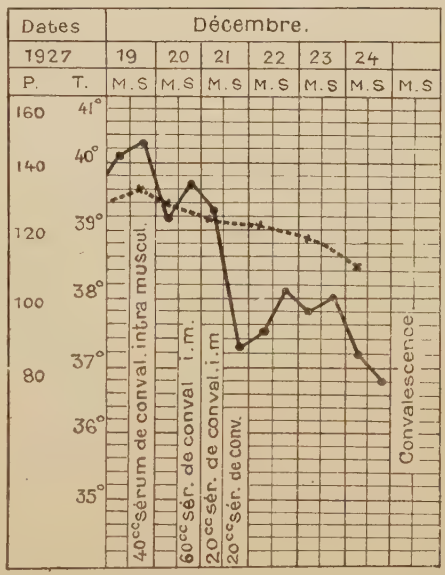
Obs. 31. — F. A..., 14 ans. — 1er jour de la maladie : 27 mai au 21 juin 1926. — Résumé de l'observation: forme hypertoxique, guérison. — Traitement : 50 cc. sér. de convalescent s. c., 50 cc. sér. de convalescent dans la veine ; *effet antitoxique certain, disparition du rash.*

inférieure à 15 centimètres cubes, on voit la température baisser, le malade récupérer sa conscience et reprendre contact avec son entourage. Les vomissements cessent, la dyspnée s'atténue, la tension artérielle remonte. Cette reprise des fonctions physiologiques est surtout marquée après l'injection intraveineuse. C'est la voie de choix lorsque l'on veut aller vite. Elle est sans danger, elle donne souvent lieu à un *léger état de choc* sur lequel nous reviendrons plus loin, mais qui n'a jamais eu de conséquences sérieuses.

Parfois la désintoxication se fait d'une manière absolument critique, très rapidement, après une injection unique de sérum de convalescents dans la veine. Les observations des malades D. E... (observation 22), E. T... (observation 30) et M. S... (observation 32) sont caractéristiques à cet égard.



Obs. 32. — M. S..., 18 ans. — 1er jour de la maladie : 29 juillet 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 30 cc. dans la veine ; *effet antitoxique certain.*

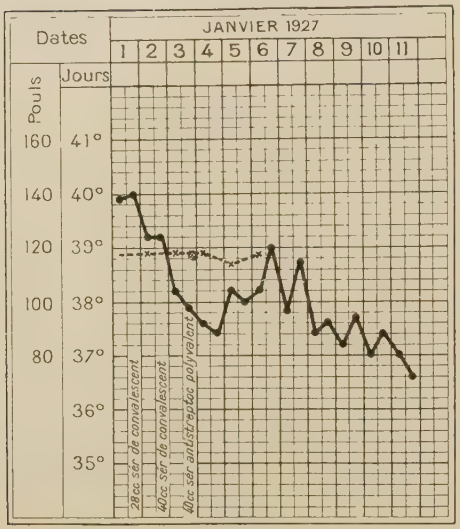


Obs. 33. — N. G..., 18 ans. — 2e jour de la maladie : 19 décembre 1927. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique (méningée), guérison. — Traitement : sér. de convalescent 140 cc. intra-musculaire; *effet antitoxique évident.*

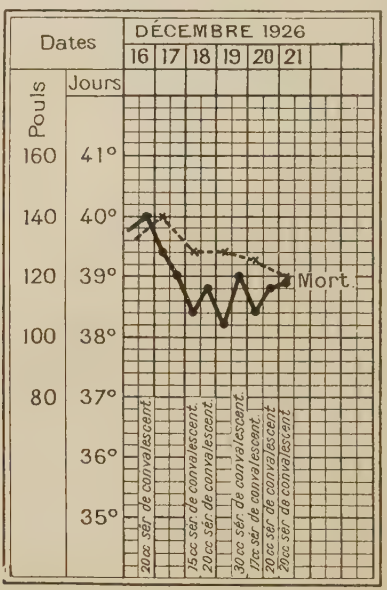
Très intéressante est l'observation du malade N. G... (observation 33). Ce malade présenta une forme hypertoxique, avec, dès le début, état maniaque et délire furieux. Cet état de surex-

citation intense n'a cessé qu'après l'administration de *140 centimètres cubes de sérum*; six jours après la première inoculation, le malade, encore légèrement obnubilé, était hors de danger.

Cette dernière série d'observations permet d'affirmer définitivement l'action curative puissante, rapide et vraiment spéci-



Obs. 34. — G. M..., 13 ans. — 1er jour de la maladie : 1er janvier au 7 février 1927. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. de convalescent 68 cc. ; *effet évident* ; sér. antistreptoc. polyvalent 40 cc.



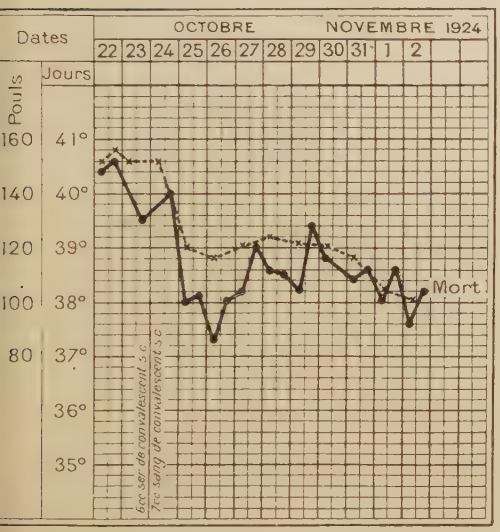
Obs. 35. — L. R..., 2 ans 1/2. — 4e jour de la maladie : 16 au 21 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ. — Traitement : sér. de convalescent 142 cc. : *désintoxication. effet nul sur le streptocoque.*

fique du sérum de convalescents. Il importe que les quantités de sérum injectées soient en rapport avec la gravité de l'intoxication; la voie intraveineuse est indiquée dans ces cas.

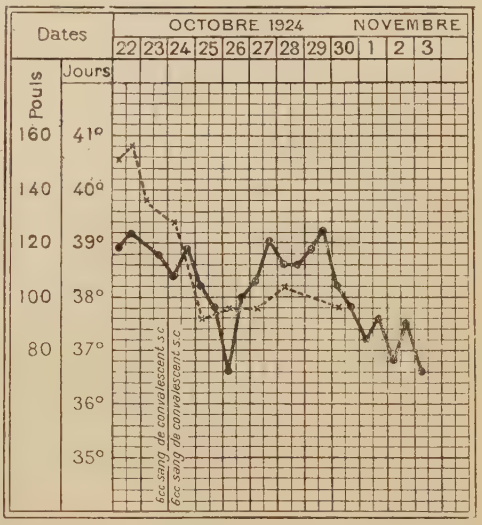
Nos dix-sept cas de guérison, sur vingt et un malades atteints de scarlatine maligne, nous donnent *un pourcentage de guérisons de 81 % contre une léthalité de 19 %*. En présence de pareilles constatations, la preuve de l'efficacité de la sérothérapie est faite.

De même qu'au cours des épidémies précédentes, ici non plus nous n'avons pu constater d'effet favorable exercé par le sérum

de convalescents sur les complications à streptocoques. Nous n'avons pas observé non plus d'action uti'e sur l'évolution de l'angine scarlatineuse. Enfin, dans les cas où les complications streptococciques suivent de près le début de la maladie, on assiste à une dissociation complète entre les phénomènes de désintoxication du malade et le rétab'issement de ses fonctions physiolo-



Obs. 36. — V. C..., 9 ans. — 2e jour de la maladie : 22 octobre au 16 novembre 1924. — Résumé de l'observation : forme hypertoxique, mort le 26e jour de la maladie ; forte virulence de foyer. — Traitement : sér. (6 cc.) et sang (7 cc.) de convalescent ; *effet antitoxique évident, aucun effet contre les complications streptococciques.*

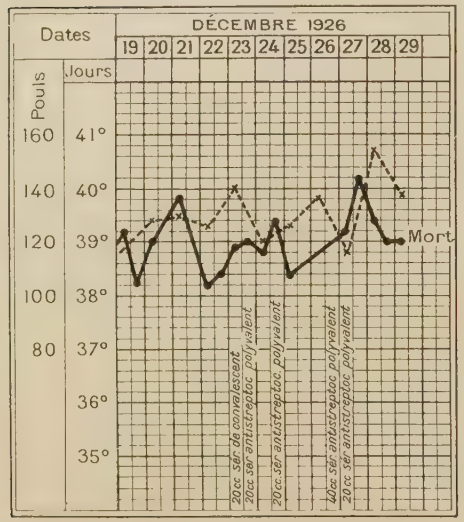


Obs. 37. — E. C..., 12 ans. — 3e jour de la maladie : 22 octobre au 2 décembre 1924. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison ; forte virulence de foyer. — Traitement : sang de convalescent 12 cc.; *effet antitoxique évident; effet antistreptococcique nul.*

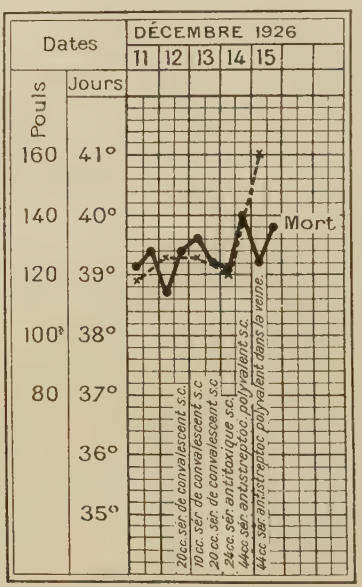
giques d'une part, et l'évolution de la streptococcie de l'autre. Nous donnons ci-après les observations résumées de malades sur lesquelles il est aisé de vérifier cette dernière affirmation. Cette dissociation entre la disparition des phénomènes toxiques graves à la suite de l'injection de sérum et la persistance de l'infection streptococcique, souvent mortelle, ressort clairement de l'examen des observations ci-jointes.

D'ailleurs, dans certains cas où l'infection streptococcique est au premier plan dès le début et donne une septicémie ou des

localisations streptococciques précoces, le sérum des convalescents est sans effet, même si on lui adjoint à un moment donné le sérum antistreptococcique polyvalent de cheval (voir l'observation 38: malade G. B..., et l'observation 39: malade A. G...).



Obs. 38. — C. B..., 3 ans. — 2e jour de la maladie : 19 au 29 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique. — Traitement : sér. de convalescent 20 cc. ; sér. antistreptoc. polyvalent 100 cc. ; *effet nul.*



Obs. 39. — A. G..., 4 ans. — 3e jour de la maladie : 11 au 15 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ. — Traitement : sér. de convalescent 50 cc. s. c. ; sér. antitoxique 24 cc. s. c. ; sér. antistreptococ. polyval. 44 cc. s. c. et 44 cc. dans la veine ; *désintoxication, effet nul sur le streptocoque.*

Il est certain que le nombre des cas de mort par streptococcie généralisée survenant dans les formes graves de la scarlatine est moins grand chez les malades traités par le sérum de convalescents que chez les autres; cela s'explique par le fait que, dans un organisme désintoxiqué, la résistance contre une infection que'conque s'effectue plus sûrement que dans le cas contraire. Un organisme en plein état d'intoxication scarlatineuse est évidemment plus vite envahi qu'un autre par les streptocoques de la gorge.

Nous tenons à signaler la remarquable action que présente

parfois le sérum de convalescents sur l'érythème scarlatineux. Dans la plupart des cas hypertoxiques, l'érythème cyanotique, si caractéristique de ces formes graves, fait place, après une première injection de sérum sous la peau, à un érythème écarlate. Si l'injection, au lieu d'être faite sous la peau, se pratique dans la veine, on assiste assez souvent à la disparition totale de l'érythème dès les premières heures qui suivent l'injection. C'est ainsi que, chez les malades F. A... et M. S..., dont nous avons donné les observations plus haut (observation 31 et 32), l'érythème, extrêmement prononcé à leur entrée à l'hôpital, avait complètement disparu presque aussitôt après l'injection dans la veine de 50 centimètres cubes de sérum de convalescents. La conséquence de cette extinction précoce de l'érythème fut que, chez ces deux malades, la desquamation fut à peu près nulle. Ceci pourrait donner à penser que l'érythème peut être provoqué par le virus scarlatineux et non seulement par le streptocoque; dans les deux cas précédents, l'angine streptococcique a persisté vingt-cinq jours chez la première, quinze jours chez la deuxième malade.

V

Comparativement avec le sérum de convalescents, nous avons fait des essais de traitement avec le sérum « antiscarlatineux » préparé selon la méthode de Dick, à l'Institut sérologique du professeur J. Cantacuzène.

Rappelons ici que des recherches anciennes, faites par Marmorek, Moser, Longway, Ganghofner, Bakaz, etc., avaient attiré l'attention sur l'utilité de l'emploi du sérum antistreptococcique dans la scarlatine. D'après ces auteurs, des résultats favorables auraient été obtenus au point de vue de l'amélioration des symptômes. D'après Ganghofner, la léthalité des cas traités ne dépasserait pas 6,2 %, même dans les formes malignes.

Les recherches de G. et Gl. Dick sur le rôle étiologique du streptocoque hémolytique dans la scarlatine (1) les ont conduits à préparer un sérum antitoxique en utilisant la toxine de ce streptocoque comme antigène ; les premiers résultats obtenus ne semblent pas avoir donné à ces auteurs pleine satisfaction, si l'on en juge d'après leur hâte à concentrer leur sérum afin d'en

(1) *Bull. Depart. of Health*, 1926, n° 6.

obtenir des effets plus probants. Cependant, W. Park (1) aurait obtenu des résultats favorables sur dix cas de scarlatine qui avaient reçu chacun de 30 à 100 centimètres cubes de sérum antitoxique en injection. Ce même auteur constate que, chez les individus soumis à la sérothérapie, la réaction de Dick, positive avant le traitement, devenait négative après ; enfin la désintoxication par le sérum s'accompagnait de la disparition du rash scarlatineux ; on noterait également une diminution du pourcentage des complications dues au streptocoque. Ces résultats furent confirmés par Blake, Trask et Lynch (2), G. et Gl. Dick, etc., etc.

Nous tenons à insister de nouveau sur ce fait que les statistiques des auteurs américains se rapportent généralement à *des foyers épidémiques dont la léthalité dépasse rarement 1 % du nombre total des cas de scarlatine*. Jamais on n'y voit signalés de cas hypertoxiques qui puissent rappeler, même de loin, les formes malignes observées en Roumanie. Ces considérations d'une part, de l'autre des tentatives personnelles non réussies de neutralisation de la toxine du streptocoque hémolytique par le sérum antitoxique, nous ont déterminés à reprendre la question controversée de l'efficacité du sérum antitoxique de Dick dans le traitement des formes hypertoxiques de la scarlatine.

Dans ce but, nous avons essayé l'action curative de trois catégories de sérums différents préparés dans l'Institut du professeur J. Cantacuzène et fournis par des chevaux immunisés les uns avec la toxine des streptocoques hémolytiques, les autres avec un mélange de toxine et de corps microbiens lavés ; les autres avec des corps microbiens seulement. L'antigène employé provenait soit de la souche originale du streptocoque de Dick, soit de souches de streptocoques hémolytiques isolés de la gorge de scarlatineux en Roumanie.

Notre manière de procéder était la suivante : nous inoculions dans des cas graves *de grandes quantités de sérum*, afin d'obtenir une action antitoxique au moins aussi efficace que celle que nous avions si souvent obtenue au moyen du sérum de convalescents.

Dans l'hypothèse du rôle étiologique du streptocoque hémolytique dans la scarlatine, le sérum des animaux fortement immunisés devait avoir une action curative immédiate beaucoup plus grande que le sérum des convalescents, ou une action tout au moins comparable.

(1) *A. J. of diseases of Children*, 1924.
(2) *J. A. M. Ass.*, 1924.

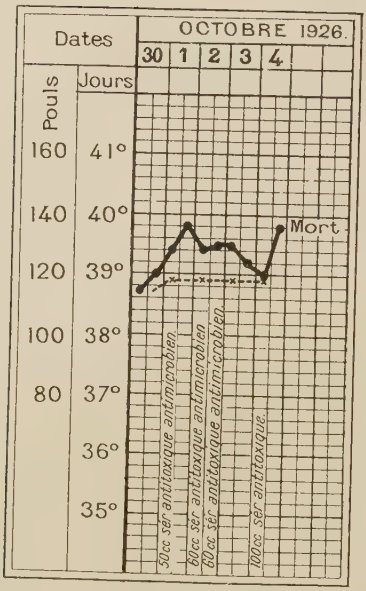
Dès le début de nos expériences, nous avons été frappés par le fait que ces sérums ne donnaient presque pas le phénomène d'extinction ou provoquaient une extinction infiniment moins intense qu'un sérum antistreptococcique polyvalent.

D'une façon générale, ces sérums n'ont exercé qu'une action des plus douteuses. Dans les formes toxiques, nous n'avons pu constater ni désintoxication rapide du malade, ni amélioration presque immédiate des symptômes, telles que nous avions la coutume de les observer après l'emploi du sérum de convalescent. Jamais nous n'avons constaté la disparition du rash scarlatineux. Les complications dues aux streptocoques ne semblent pas davantage avoir été influencées dans leur évolution. Notre statistique comprend *soixante-cinq cas traités par ces sérums.* Nous donnons ci-après neuf observations de cas toxiques qui ont été soumis à ce traitement.

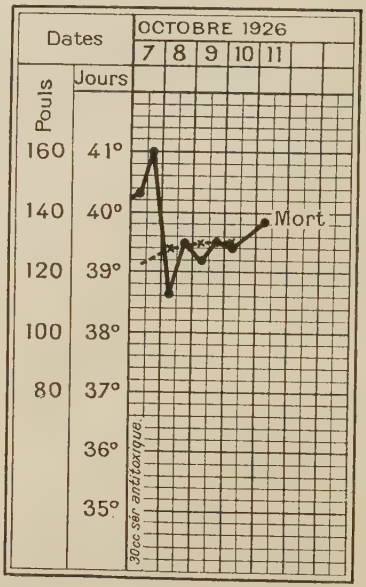
L'on voit dès l'abord que l'allure générale de ces courbes ne rappelle en rien celles obtenues à la suite du traitement par le sérum de convalescents. Rien de net ni d'incisif. Malgré le traitement, la maladie, lorsqu'elle ne se termine pas par la mort, se prolonge, évolue irrégulièrement. La disparition rapide et presque critique des phénomènes toxiques qui, lors de l'emploi du sérum de convalescents, constitue la pierre de touche de son action spécifique, fait ici entièrement défaut. Le malade finit souvent par guérir, mais la désintoxication caractéristique ne se produit pas.

De plus, il faut tenir compte du fait que si, dans nos expériences de traitement par le sérum antitoxique de cheval, nous avons choisi des formes graves, à toxicité prononcée, nous n'avons cependant pas fait porter nos essais sur des formes vraiment hypertoxiques, celles qui tuent en vingt-quatre à quarante-huit heures et donnent une léthalité voisine de 100 %; nous ne nous sommes pas cru en droit de le faire, tant était grande la confiance que nous avions acquise dans l'efficacité du sérum de convalescents; il n'est pas douteux que, parmi les cas traités au sérum de cheval, un certain nombre n'eussent guéri spontanément, ce qui n'est presque jamais le cas avec les formes hypertoxiques vraies.

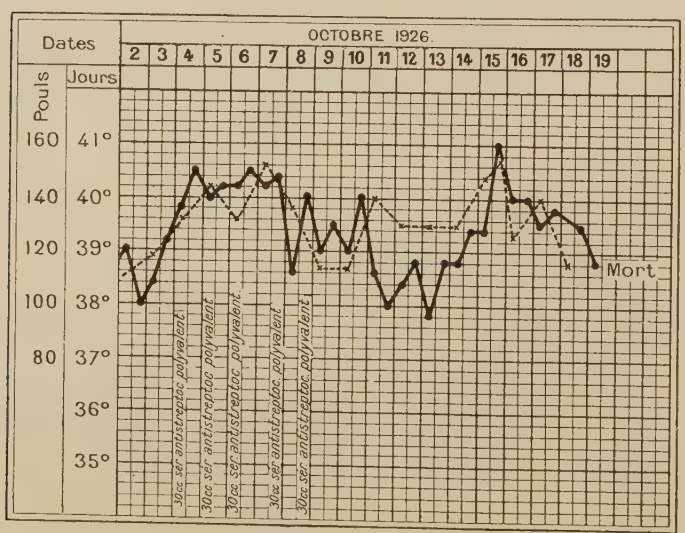
Le peu d'efficacité du sérum antistreptococique dans la scarlatine maligne, comparée à celle que l'on obtient avec le sérum de convalescents, ressort également du fait suivant: il nous est arrivé à plusieurs reprises, ayant soumis dès le début des malades



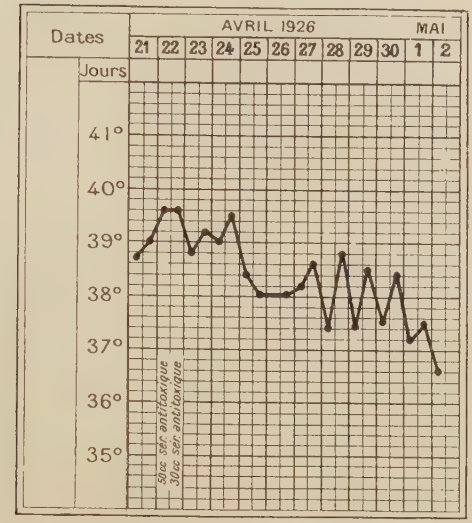
Obs. 40. — C. I..., 10 ans. — 3e jour de la maladie : 30 septembre au 4 octobre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ. — Traitement : sér. antimicrobien-antitoxique 170 cc. ; sér. antitoxique 100 cc. ; *effet nul.*



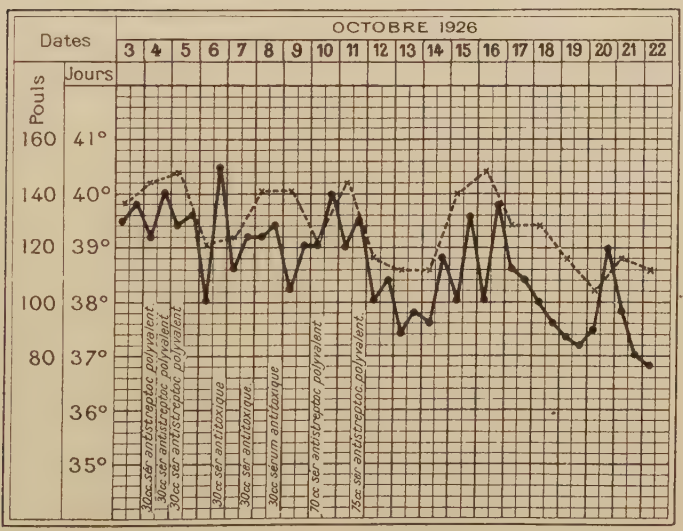
Obs. 41. — C. G..., 2 ans 1/2. — 2e jour de la maladie : 7 au 11 octobre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique. — Traitement : sér. antitoxique 30 cc. ; *effet nul.*



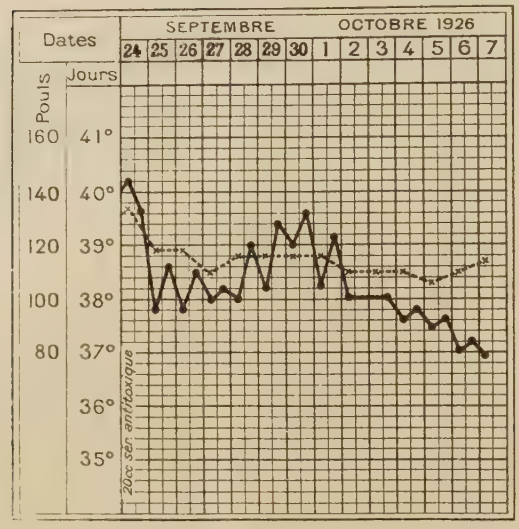
Obs. 42. — A. H..., 2 ans. — 1er jour de la maladie : 2 au 19 octobre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ. — Traitement : sér. antistreptococ. polyvalent 150 cc.; *effet nul.*



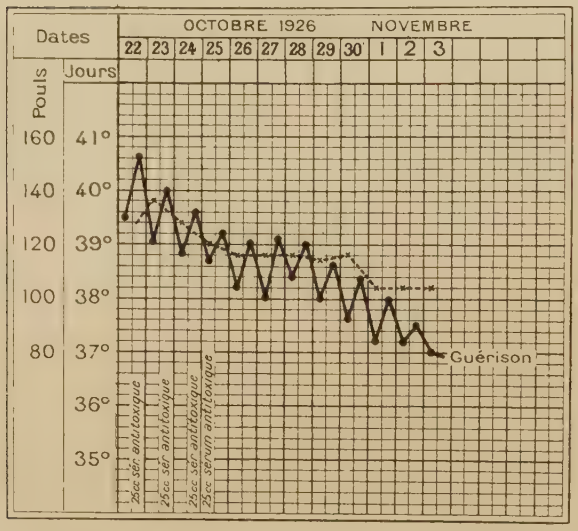
Obs. 43. — F. G..., 12 ans. — 4e jour de la maladie : 21 avril au 4 juin 1926. — Résumé de l'observation : torme toxique, guérison. — Traitement : sér. antitoxique 80 cc. ; *effet nul.*



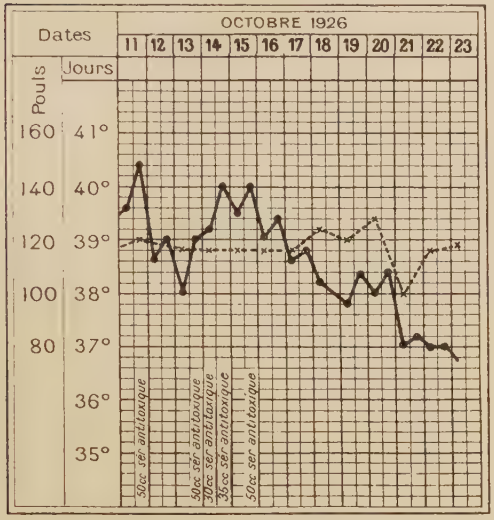
Obs. 44. — M. D..., 7 ans. — 2e jour de la maladie : 3 septembre au 12 décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ., guérison. — Traitement. sér. antitoxique 90 cc. ; sér. antistreptococcique polivalent 235 cc. ; *effet nul.*



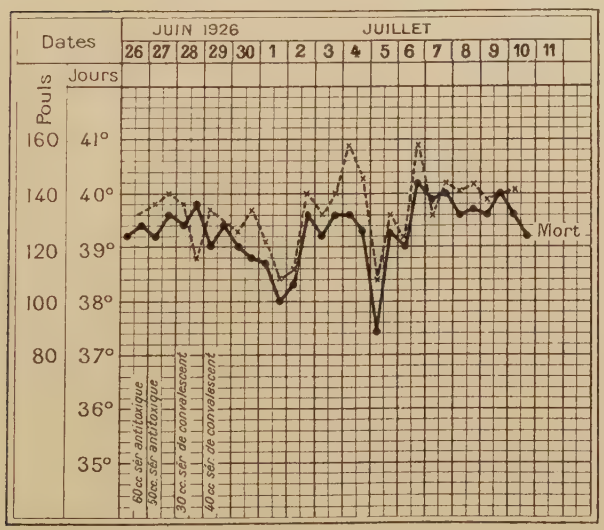
Obs. 45. — R. S..., 5 ans. — 3e jour de la maladie : 24 septembre au 25 octobre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complications rénales très graves, guérison. — Traitement : sér. antitoxique 20 cc. ; *aucun effet contre l'intoxication.*



Obs. 46. — F. S..., 7 ans. — 2e jour de la maladie : 22 octobre au 23 novembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. antitoxique 100 cc. ; *effet très douteux.*



Obs. 47. — R. I..., 7 ans. — 3e jour de la maladie : 11 octobre au 1er décembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : 215 cc. ; *action antitoxique immédiate douteuse.*



Obs. 48. — C. R..., 3 ans. — 4e jour de la maladie : 26 juin au 11 juillet 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, complic. streptococ. — Traitement : sér. antitoxique 110 cc. ; *effet nul* ; sér. de convalescent 70 cc. ; *désintoxication, effet nul sur le streptocoque.*

atteints de scarlatine maligne au traitement par le sérum antitoxique de cheval et voyant malgré cela les symptômes s'aggraver d'une manière inquiétante, de substituer au sérum du cheval celui des convalescents. La maladie changea d'allure aussitôt et l'action curative ne se manifesta qu'à la suite de ce changement de méthode. Nous donnons ici les observations résumées de trois de nos malades qui se sont trouvés dans ce cas.

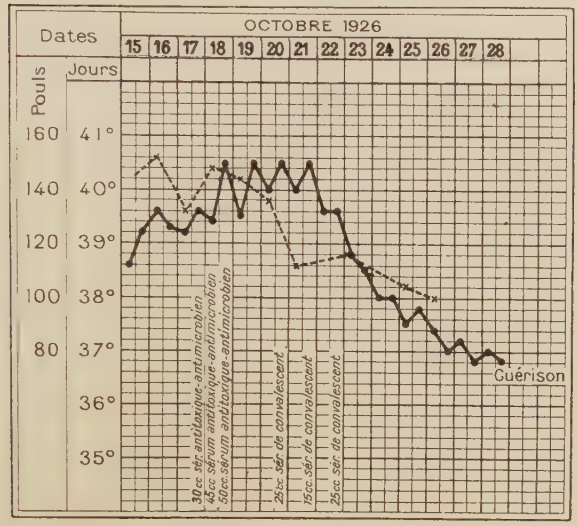
VI

Résumé et conclusions

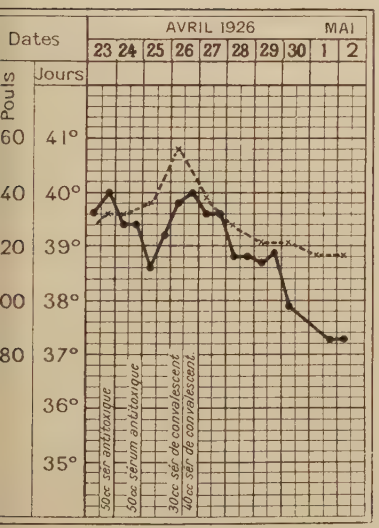
Un ensemble d'observations portant sur deux mille vingt-trois scarlatineux soignés de 1922-1927 à l'hôpital de contagieux de Jassy nous a démontré qu'il n'y a pas toujours parallélisme entre la morbidité et la léthalité dans la scarlatine. Des épidémies à caractère général très bénin peuvent présenter une léthalité relativement élevée, plus élevée que d'autres épidémies à caractère également bénin. Cette discordance s'explique — au moins pour la Roumanie — par l'existence d'un nombre plus ou moins grand de « foyers de maison » où la léthalité atteint souvent 100 %; ces foyers se présentent sous forme d'îlots à haute virulence, isolés au milieu d'une épidémie qui en est presque totalement dépourvue. Ce sont ces « foyers de maison » qui, dans les six épidémies successives que nous avons pu étudier, fournirent la plupart des cas hypertoxiques ou toxiques, ainsi que les cas de mort précoce; ils donnèrent une léthalité dépassant 90 % à 95 % (si l'on établit un pourcentage exclusivement sur le nombre total de cas à forme ultra-maligne).

Ce sont ces cas hypertoxiques — et eux seulement — dont il faut tenir compte lorsque l'on veut apprécier la valeur curative d'une méthode sérothérapique; et cela d'autant plus que la plupart d'entre eux se présentent sous forme de scarlatine *essentielle,* dépourvue de complications à streptocoques ; ce sont, au contraire, ces complications qui fournissent le gros de la mortalité dans les pays où la scarlatine, presque toujours bénigne, ne donne qu'un pourcentage de mort des plus réduits (1 % et même moins).

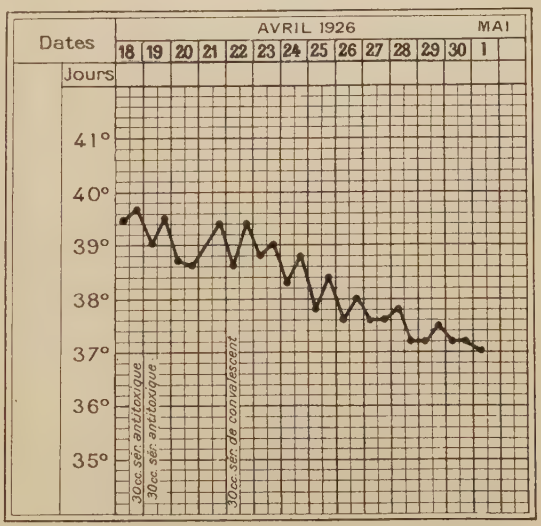
Notre statistique est basée uniquement sur le traitement sérothérapique de ces formes graves. Le nombre total des cas traités par le sérum de convalescents a été de cent cinquante-trois :



Obs. 49. — M. W..., 6 ans. — 2e jour de la maladie : 15 octobre au 25 novembre 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. antitoxique-antimicrobien 125 cc. ; *effet immédiat nul* ; sér. de convalescent 65 cc. ; *effet certain.*



Obs. 50. — S. G..., 13 ans. — 7e jour de la maladie : 23 avril au 14 juin 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. antitoxique 100 cc. ; *effet nul* ; sér. de convalescent 70 cc. ; *chute de la fièvre.*



Obs. 51. — S. A..., 7 ans. — 4e jour de la maladie : 18 avril au 30 mai 1926. — Résumé de l'observation : forme toxique, guérison. — Traitement : sér. antitoxique 60 cc. ; *effet nul* ; sér. de convalescent 30 cc. ; *amélioration évidente.*

cependant, nous n'avons tenu compte, dans nos appréciations critiques, que des cinquante-huit cas appartenant à des formes hypertoxiques et voués à une mort à peu près fatale.

Voici un tableau résumant, pour la période 1922-1927, le nombre des cas de scarlatine traités dans notre service avec les résultats globaux obtenus par la sérothérapie au moyen du sérum de convalescents.

Années	Nombre des cas soignés	Nombre des cas mortels	Léthalité générale	Cas toxiques	Cas toxiques traités par le sérum	Léthalité des cas traités	Pourcentage des cas guéris
1922.....	187	9	4.8	4	0		
1923.....	164	9	5.4 %	6	4	25 %	75 %
1924.....	341	19	5.5 %	15	15	40 %	60 %
1925.....	291	23	7.8 %	18	18	33.3 %	66.6 %
1926.....							
1927.....	1040	45	4.3 %	26	21	19 %	81 %
Total.....	2023	105		69	58		

Les cas hypertoxiques qui n'ont pas été soumis à la sérothérapie par le sérum de convalescents ont fourni en 1922 une léthalité de 100 % et une léthalité de 96 % en 1926-1927.

Au contraire, les cas toxiques ou hypertoxiques soignés par cette méthode ont donné une léthalité de 25 % en 1923 et de 40 % en 1924, pour redescendre à 33,3 % en 1925 et enfin à 19 % en 1926-1927. Notons que les 40 % de 1924 se décomposent en 26 % de cas de scarlatine sans complications streptococciques et 14 % de cas où le traitement a amené rapidement une désintoxication totale, mais qui ont succombé à des streptococcies tardives. De même les 33,3 % de 1925 résultent, eux aussi, de 16,7 % de scarlatines hypertoxiques à 16,7 % de scarlatines compliquées de streptococcie tardive. Par contre, le pourcentage des cas hypertoxiques guéris par l'emploi du sérum a été de 75 % en 1923, de 60 % en 1924, de 66,6 % en 1925 et enfin de 81 % en 1926-1927.

Nous voyons par là que, si nous adoptons 90 % comme limite inférieure de la léthalité pour la scarlatine toxique non traitée, nous pouvons admettre (au bas mot) comme nombre exprimant les succès thérapeutiques les chiffres de :

65 % pour 1923
50 % » 1924
56,7 % » 1925
71 % » 1926-1927

Il y a là des variations qui tiennent en grande partie au plus ou moins de précocité dans l'intervention, aux doses inoculées, et, souvent aussi, à la voie d'inoculation choisie. Nous insistons en effet, une fois de plus, sur la triple condition qui permet d'obtenir par cette méthode le maximum d'effet utile : agir à un moment aussi rapproché que possible du début des accidents ; inoculer dès le début de fortes doses (que l'on répétera les jours suivants) et dont l'importance doit varier avec la gravité du cas; adopter la voie intraveineuse, du moins au début, lorsqu'il s'agit d'aller vite et que l'on a affaire à un état d'intoxication profonde.

Ajoutons ici quelques mots sur les phénomènes de choc léger qui accompagnent, dans 75 % des cas, l'injection intraveineuse du sérum de convalescents. Ces phénomènes se produisent avec des sérums d'une limpidité parfaite et comportent les symptômes suivants: de un quart d'heure à deux heures après l'inoculation, on observe quelques frissons, une brusque ascension de la température, de la pâleur de la face, une chute de la tension artérielle; chez certains malades apparaissent des démangeaisons cutanées et une tendance légère à la lipothymie. Ces phénomènes, qui nous avaient frappés au début, ont cessé de se produire sitôt que nous avons adopté comme règle de faire précéder l'injection intraveineuse massive par l'injection de petites quantités du même sérum dilué. D'ailleurs, ces accidents de choc n'ont jamais eu de suites sérieuses. Ils nous ont semblé intéressants à noter parce qu'il y a là une manifestation d'un ordre assez spécial : on ne peut guère, en effet, parler ici de sensibilisation préalable. La cause et le mécanisme de ce phénomène nous échappent jusqu'ici complètement.

Jamais, dans nos injections intraveineuses de sérum de convalescent, nous n'avons dépassé la dose de 50 centimètres cubes.

Les faits tels que nous venons de les présenter sont suffisants pour entraîner une entière conviction. Il n'est pas douteux que la sérothérapie par le sérum de convalescents représente la méthode curative la plus efficace que nous possédions aujourd'hui dans le traitement des formes toxiques et hypertoxiques de la scarlatine. Son emploi s'impose toutes les fois que nous avons affaire à un cas grave.

Ce sérum n'agit que sur l'intoxication scarlatineuse elle-même;

il n'a aucune action directe sur les complications à streptocoques qu'il semble impuissant à prévenir. Assez grand, en effet, est le nombre de malades atteints de formes hypertoxiques rapidement et totalement désintoxiqués par le sérum et qui cependant font des infections plus ou moins tardives et parfois mortelles dues à des streptocoques incontestablement issus de la gorge.

Il y a là une dissociation que la méthode sérothérapique met nettement en évidence, entre l'intoxication scarlatineuse vraie d'une part, et l'infection streptococcique de l'autre. L'une et l'autre semblent dues à des causes distinctes, justiciables de traitements spécifiques différents ; si, chez les malades soumis au traitement par le sérum de convalescents, on constate une fréquence un peu moindre des complications streptococciques, le fait s'explique assez aisément par une résistance plus grande de l'organisme désintoxiqué. Les angines nécrotiques dues au streptocoque ne sont pas influencées directement par le sérum de convalescent.

Par contre, les cas graves traités par le sérum de chevaux hyperimmunisés contre les streptocoques hémolytiques de la scarlatine ou contre leur toxine (sérum de Dick) n'ont retiré entre nos mains presque aucun bénéfice de ce traitement. Son action sur l'élément toxique a été nulle, et nous n'avons jamais pu observer, après son emploi, cette disparition rapide, spécifique, presque critique, des phénomènes d'intoxication que l'on note dans l'immense majorité des cas à la suite des injections de sérum de convalescents. Ce dernier a une efficacité incontestable, souvent souveraine ; nous n'avons rien pu constater de semblable avec le sérum antitoxique de cheval : au point de vue thérapeutique, l'action de ce dernier ne diffère guère de celle d'un sérum antistreptococcique polyvalent ou même d'un sérum de cheval normal. Il ne semble pas posséder sur le virus scarlatineux d'action particulière. Dans plusieurs cas, en présence de formes malignes sur lesquelles le sérum antitoxique de cheval était resté sans effet, nous avons dû, pour sauver notre malade, substituer à ce sérum du sérum de convalescents : les effets favorables de ce dernier n'ont jamais tardé à se faire sentir.

ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LA POLIOMYÉLITE DANS UN DÉPARTEMENT CONTAMINÉ EN ROUMANIE

par

S. LONGHIN et C. AURIAN

(Travail de l'Institut sérologique et du Laboratoire de Médecine expérimentale de Bucarest.)

I

Après le travail bien connu de Heine (en 1840), qui individualisa cliniquement la poliomyélite dans le cadre des maladies du système nerveux, cette maladie commença à être mieux connue en ce qui concerne sa nature et ses modes de transmission. Mais, des travaux réellement importants sur son épidémiologie n'apparaissent que beaucoup plus tard (vers 1895 et surtout vers 1900).

La maladie avait été décrite pour la première fois, sous forme épidémique, dans les pays scandinaves par Bull (épidémie de 1868), Bergenholtz (1881), Oxholm (1886), et surtout par Médin (1887 et 1895); vinrent ensuite les travaux importants de Wickmann, Leegard, Platon, Nannestadt, Wernstedt, Kling et Levaditti, etc.

Aux Etats-Unis, la première épidémie importante, celle de 1894, a été étudiée par Caverlay et Macphail ; les suivantes par Gibney et Wallace, Emmersohn, etc.

En France, une petite épidémie fut mentionnée en 1883 par Cordier ; puis, ce furent surtout les travaux de Netter qui, en 1907, attirèrent l'attention.

Les épidémies d'Allemagne de 1908 et 1909 furent étudiées par Hoffman, Nonne, Krause et Meinecke, Forster, Auerbach, etc ; celles d'Autriche de 1908-1909 par Neurath, Zappert, Lindner, Furnstrait, etc.; celles d'Italie, par Pierracini et Buccelli ; celles d'Angleterre, par Batten.

Les travaux de Pierre-Marie et de Strumpell marquèrent une des étapes principales dans l'étude épidémiologique de la poliomyélite : ces auteurs soutinrent son origine infectieuse ; ce fut Médin, qui, en 1899, fit admettre au X[e] Congrès international de médecine l'épidémicité de la maladie ; enfin les travaux de Leegard et de Wickmann apportèrent à ce problème une contribution des plus importantes. En effet, Leegard décrit le premier les formes abortives de la poliomyélite, formes décrites avec de plus amples détails par Wickmann, qui les groupa et montra leur haute importance dans la propagation de la maladie; ce dernier insista également sur l'importante notion des porteurs de germes.

Malgré le nombre considérab'e des travaux publiés sur l'épidémiologie de la poliomyélite, son mode de propagation est encore discuté par bien des auteurs. Dans le but de contribuer à l'étude de ce problème épidémiologique, nous fûmes chargés par le ministère de la Santé publique d'effectuer une enquête minutieuse dans une région délimitée où sévissait l'épidémie. On choisit pour cela une épidémie rurale, les rapports entre foyers épidémiques ou individus atteints par la maladie étant plus faciles à suivre à la campagne que dans les villes. La région choisie fut le département de Dambovitza.

II

Dès le début de notre enquête, le médecin en chef du département nous avait remis une liste comprenant le nombre total des cas de poliomyélite de son district administratif, ainsi que le tableau des cas groupés selon les différentes circonscriptions médicales (1). Ces premières indications nous permirent d'établir la physionomie générale de l'épidémie et de dresser un schéma approximatif de sa marche et de son évolution. Les premières circonscriptions visitées par nous furent celles où avaient été signalés les premiers cas de poliomyélite; là, nous nous sommes efforcés de suivre pas à pas la marche progressive de la maladie. Nous avons visité successivement tous les villages contaminés ;

(1) Nous tenons à adresser ici tous nos remerciements à M. le docteur Apostolesco, médecin en chef du département de Dambovitza, qui, avec la plus grande amabilité, nous a guidés et aidés dans nos recherches. Nous remercions également nos confrères les docteurs Vessely, Ciulin, Tarararesco et Popesco, médecins des circonscriptions sanitaires contaminées par la poliomyélite et sur lesquelles a porté notre enquête.

partout nous avons examiné *de visu* et individuellement chacun des petits malades et recueilli de la bouche des parents tous les renseignements possibles. De la sorte, nous avons relevé un nombre de cent quarante et un cas de poliomyélite, répartis sur quarante-cinq villages, qui représentent une population totale d'environ 60.000 habitants (morbidité de 2,35 ‰ habitants).

Notons en passant que la statistique officielle indique seulement un nombre de quatre-vingts cas de poliomyélite. La différence de soixante et un cas en plus est aisément explicable, non seulement par l'apparition soudaine et inopinée de l'épidémie (la première constatée en Roumanie), mais surtout par la constatation des cas abortifs non paralytiques, qui n'avaient pas été reconnus ni recherchés ; ajoutons à cela l'hostilité des parents vis-à-vis des mesures officielles de déclaration et d'isolement des malades.

III

La poliomyélite est apparue sous forme épidémique, en Roumanie, au cours de l'été de 1927. Elle avait été constatée de tout temps dans notre pays, mais seulement sous forme sporadique. C'est ainsi que, pour le département de Dambovitza, nous avons pu recueillir un nombre total de cinq cas de poliomyélite sporadique, signalés au cours des dix dernières années, nombre probablement bien inférieur à la réalité. L'épidémie roumaine de 1927 semble avoir débuté à Bucarest le 20 mars 1927. Il n'y eut pas de cas en avril. Un second cas fut signalé au mois de mai; trois au mois de juin; quarante-sept au mois de juillet, toujours pour la capitale.

A partir de ce moment, l'épidémie commença à faire tache d'huile autour de la capitale, sous forme de vagues épidémiques concentriques. Les derniers départements atteints furent ceux de la périphérie du royaume, et cela vers le mois de septembre seulement.

Les statistiques officielles donnent jusqu'au 22 novembre deux mille cas de poliomyélite pour la totalité du pays. Le maximum de la morbidité fut atteint au mois de septembre (huit cent vingt-huit cas nouveaux au cours de ce dernier mois, c'est-à-dire 41,40 % du nombre total des malades). A partir de ce moment, le nombre des cas diminua rapidement; l'épidémie put être considérée comme virtuellement éteinte au mois de novembre 1927. La léthalité moyenne a été de 10,15 % ; elle varia légè-

rement selon les différents mois : elle fut de 12,8 % en juillet, 7,3 % en août, 10,5 % en septembre, 9,8 % en octobre.

En ce qui concerne l'âge des malades, la morbidité pour l'ensemble du pays, fut de :

343	cas de	0 à 1 an
722	» »	1 à 2 ans
797	» »	2 à 5 »
89	» »	5 à 10 »
24	» »	10 à 15 »
25	» »	15 à 50 »

Notons ici que, tandis que le maximum de l'épidémie fut atteint pour l'ensemble du pays à la fin de septembre, il fut atteint à Bucarest et dans la région immédiatement avoisinante un mois plus tôt (fin d'août). Cette discordance peut s'expliquer peut-être par le fait que, l'épidémie ayant frappé la région bucarestoise bien avant le reste du pays, commença à y décroître également plus tôt que partout ailleurs, peut-être par suite de l'immunité qui s'établit chez une partie de la population atteinte de formes frustes ou devenue porteuse de germes.

IV

Epidémie du département de Dambovitza

La maladie fut importée dans le département par au moins six points différents, dont trois principaux, en se propageant le long des voies de communications, chaussées et chemins de fer. A chacune de ces trois origines correspond un foyer indépendant de dissémination.

Premier foyer. — Au mois de juillet, la maladie fut importée à Baldana en suivant la chaussée du département d'Ilfov (capitale: Bucarest). De là, elle s'étendit excentriquement, atteignant les localités notées sur la carte n° 1 et le schéma n° 6. Comme on le verra plus loin, le germe initial a été importé de Tărtăsesti par le chantre d'église de Baldana, Pop...

Second foyer. — Le même mois se produisit une nouvelle invasion de la maladie, qui fut importée par les fonctionnaires de chemins de fer habitant à Braniste et Titu; ces derniers avaient leur service à Bucarest, mais revenaient chaque soir chez eux, dans les villages susmentionnés. Ils voyageaient dans des trains spéciaux mis à leur disposition, et dans lesquels ils s'em-

pilaient en grand nombre; la dissémination du germe trouvait dans ces courses quotidiennes des conditions des plus favorables. Ce furent eux qui véhiculèrent la poliomyélite de Bucarest vers ce second foyer.

Troisième foyer. — En août, la maladie fut de nouveau importée dans le sud du département et se propagea le long de la chaussée de communication qui relie le département de Dambovitza avec le département limitrophe de Vlasca. Elle atteignit d'abord le village de Vișina, et de là envahit successivement les localités de Răscăetsi, Morteni, Cacova et Ionești (voir la carte n° 1).

La signification de ce fait apparaîtra immédiatement, lorsque nous dirons que le seul pont permettant de traverser la rivière d'Argeș se trouve à Ionești et que la chaussée qui mène à ce pont est précisément celle que la maladie a suivie pour arriver de Vișina à Ionești.

Autres foyers. — Au mois d'août et de septembre, trois nouveaux petits foyers apparaissent à Cojasca, Găiseni et Postărnac, sans liaison apparente avec les précédents et probablement en relation avec les cas de poliomyélite des départements voisins de Ilfov et de Prahova.

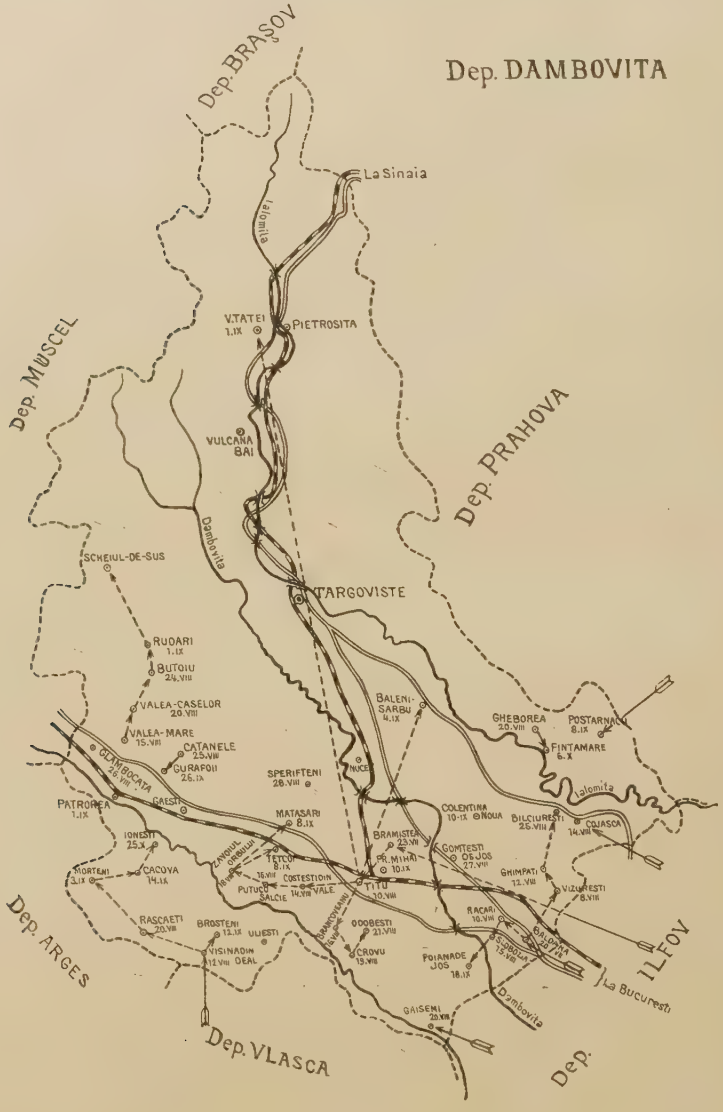
A part ces six foyers principaux et d'origine connue, nous avons encore constaté quelques autres foyers, mais dont l'origine n'a pas pu être déterminée. Ces localités se trouvent isolées, ainsi qu'on le voit sur la carte ci-jointe (n° 1).

L'épidémie fit son apparition au mois de juillet (quatre cas), à la date du 22 et du 23 de ce mois; soixante-neuf cas furent signalés en août; cinquante-trois en septembre; treize en octobre; un en novembre et un en décembre (voir le tableau synoptique n° 1 *a*). On voit que l'épidémie atteignit son maximum au mois d'août, de même qu'à Bucarest, et probablement pour les mêmes raisons, le district de Dambovitza faisant partie de la région avoisinant immédiatement la capitale.

Ces cent quarante et un cas se répartissent sur une population d'environ 60.000 habitants, donnant une morbidité de 2,30 ‰ habitants. Sur ce nombre total, cent dix-neuf sont des cas avec symptômes paralytiques (environ 2 ‰ habitants) et vingt-deux des formes abortives (environ 0,30 ‰ habitants).

Notons tout de suite que ces vingt-deux cas abortifs sont ceux que l'on doit sans discussion considérer comme des cas authentiques de poliomyélite. En réalité, ces cas frustes, à symptomato-

logie plus ou moins accentuée, sont infiniment plus nombreux;



N° 1.

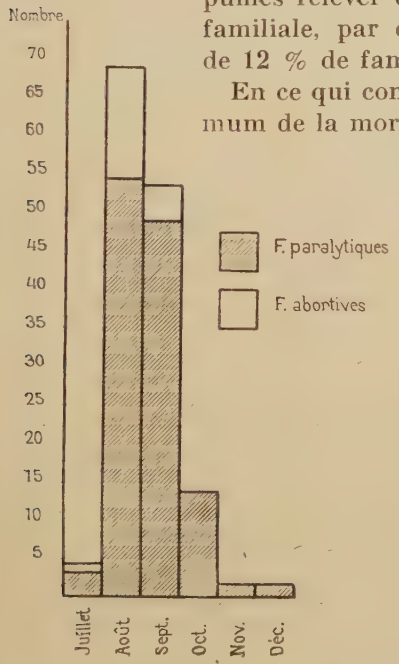
nous n'en avons pas tenu compte dans notre statistique, n'ayant pas de critérium certain pour établir leur étiologie.

Il est intéressant de noter que ces cent quarante et un cas se répartissent sur cent quatorze familles et cela de la façon suivante (voir aussi tableau synoptique n° 2) :

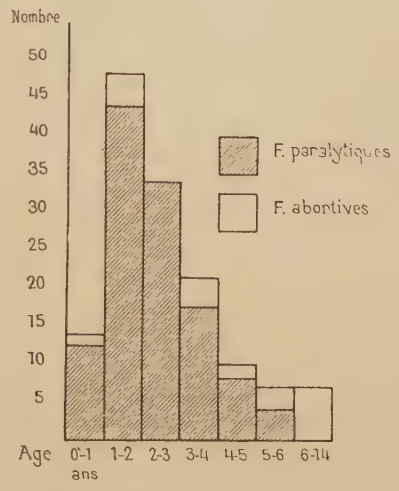
95	familles	présentant	chacune	1 cas à forme paralytique.
2	—	—	—	1 cas à forme abortive.
5	—	—	—	2 cas à forme paralytique.
1	—	—	—	2 cas à forme abortive.
5	—	—	—	2 cas : un à forme paralytique et l'autre à forme abortive.
1	—	—	—	3 cas à forme paralytique.
1	—	—	—	3 cas dont 2 à forme paralytique et 1 à forme abortive.
1	—	—	—	7 cas dont 6 à forme abortive et 1 à forme paralytique.
3	—	—	—	3 cas dont 2 à forme abortive et 1 à forme paralytique.

On voit, à l'inspection de ce tableau, que dix-sept fois nous pûmes relever des cas incontestables d'épidémie familiale, par conséquent dans une proportion de 12 % de familles.

En ce qui concerne l'âge des malades, le maximum de la morbidité, s'observe entre un et deux



N° 1 *a*.



N° 1 *b*.

ans (quarante-quatre formes paralytiques et cinq formes abortives) (voir le tableau synoptique n° 1 *b*). Nous avons relevé

ensuite trente-quatre cas (formes paralytiques) entre deux et trois ans; vingt et un cas (dix-sept paralytiques et quatre abortifs) entre trois et quatre ans; dix cas (huit paralytiques et deux abortifs) entre quatre et cinq ans; sept cas (quatre paralytiques et trois abortifs) de cinq à six ans.

A partir de cet âge et jusqu'à l'âge de quatorze ans, nous n'avons pu rencontrer dans notre département que des formes frustes, sans symptômes paralytiques. Nous n'avons pu découvrir aucun cas au-dessus de quatorze ans. Par contre, comme on le verra plus loin, le nombre des porteurs sains de germes est très élevé chez les adultes.

Nous avons cherché à apprendre si, dans l'entourage immédiat des familles atteintes par la poliomyélite, on n'avait pas observé parmi les animaux de basse-cour quelque mortalité ou quelque maladie anormale. A cet égard, toutes nos recherches demeurèrent négatives.

Nous n'insistons pas, dans cette étude, sur les détails concernant la symptomatologie clinique des formes paralytiques de la maladie, qui est celle décrite dans les traités classiques. Notons seulement que dans ces cas la fièvre n'a jamais manqué et que, parmi les symptômes associés, les plus fréquents ont été les transpirations profuses (69,66 % des cas) et la diarrhée (44,06 %).

Nous insisterons davantage sur l'existence et les manifestations cliniques des formes abortives, sur le rôle prédominant joué dans la propagation de la maladie par les porteurs de germes et sur les épidémies familiales, constatées dans une même maison.

a) Formes abortives

Sur le nombre total de cent quarante et un cas de poliomyélite que nous avons trouvés, vingt-deux appartiennent aux formes abortives de la maladie.

Nous avons considéré comme formes abortives certaines de poliomyélite, les cas de maladie se produisant dans une famille ou dans son entourage immédiat, au contact d'un malade atteint de poliomyélite classique, et dans le même temps que lui; cette simultanéité dans le temps et dans l'espace, a été pour nous assez constante pour nous permettre d'affirmer l'identité étiologique des deux manifestations, d'autant plus qu'il nous est arrivé à différentes reprises de constater dans l'entourage du

malade classique l'apparition simultanée de plusieurs de ces formes à symptomatologie abortive (voir le tableau synoptique n° 2). Comme on le verra d'après les observations suivantes, ces symptômes frustes consistent en fièvre légère, malaise, bronchite, angine ou troubles gastro-intestinaux, ce dernier symptôme ayant éveillé plus fréquemment notre attention.

Nous tenons à insister sur le fait que ces vingt-deux cas ont été admis par nous avec la plus grande parcimonie, et seulement après de minutieuses recherches.

Mais, en réalité, nous sommes convaincus que le nombre de ces formes abortives doit avoir été beaucoup plus grand. En effet, il nous est arrivé fréquemment, dans le même foyer épidémique, de rencontrer des cas répondant à la symptomatologie indiquée ci-dessus, mais ne se produisant pas au contact d'un malade atteint de poliomyélite classique, ou bien se produisant à un certain intervalle de temps.

Comme, à tout prendre, ces formes pouvaient être considérées comme des cas de gastro-entérite banale, nous n'en avons tenu aucun compte, tout en considérant comme probable que certaines d'entre elles, tout au moins, étaient en réalité des formes abortives de poliomyélite.

D'autre part, le nombre de ces formes abortives doit être grossi de la somme des cas répondant aux deux conditions posées plus haut (contact avec le malade classique et simultanéité), mais ayant échappé, par leur insignifiance même, à l'attention des parents.

b) Epidémies de maison dans une même famille

On a prétendu que la multiplicité des cas dans une même famille était excessivement rare. C'est là, d'après nos propres constatations, une opinion très exagérée. En effet, nous avons trouvé un nombre de dix-sept maisons, contenant chacune simultanément un nombre de deux à sept malades atteints de poliomyélite classique et abortive : six maisons présentant uniquement des malades atteints de paralysie (deux à trois par maison) ; une maison contenant uniquement des malades à forme abortive, mais qui étaient venus en contact avec leur cousin, atteint de poliomyélite classique; enfin dix maisons avec des malades des deux catégories.

La proportion des familles à cas multiples, dans une même maison, serait donc d'environ 12 %.

Constatation intéressante : les cent quatorze familles qu'atteignit la maladie, comprennent en tout un nombre de trois cent seize enfants (un à sept enfants par famille); ces enfants cohabitaient au moment où le virus pénétra dans la famille. De ce nombre, cent quarante et un enfants firent la maladie classique et abortive, et cent soixante-quinze enfants (55,37 %), bien que cohabitant avec leurs frères malades, n'eurent absolument rien d'appréciable.

Autre constatation : chez les enfants d'une même maison, la maladie se déclarait tout au plus pendant les trois premiers jours après son apparition chez le premier malade. Ceux qui n'avaient pas été atteints pendant ce laps de temps ne présentaient dans la suite aucun symptôme morbide.

En somme, tout se passe comme si le virus, une fois pénétré dans une famille, provoque chez les uns la forme grave, paralytique de la maladie, et chez les autres des formes abortives décelables; aux autres, il semble conférer une immunité que nous devons bien admettre, sans que ces enfants aient présenté le moindre signe apparent de maladie. Suit maintenant une série d'observations de malades atteints de formes classiques ou abortives de la maladie dans des cas d'épidémies familiales.

Observations d'épidémies familiales : formes abortives

1° Catherine Pop... : trois ans (Bâldana). (Voir le croquis n° 4, le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle est prise, le 22 juillet 1927, d'une fièvre violente suivie de diarrhée et ensuite de constipation et raideur de la nuque avec phénomènes bronchitiques. Cinq jours après, elle fait une paraplégie flasque, qui dure jusqu'au 1er septembre 1927. A ce moment, elle succombe aux progrès d'une néphrite concomitante.

Dans la même maison habitaient aussi un frère, Basile (un an), qui, d'après le dire des parents, serait resté bien portant, et une sœur, Marie (cinq ans). Cette dernière tomba malade le même jour que Catherine (le 22 juillet) et fit une fièvre légère, avec de la diarrhée, phénomènes qui disparurent au bout de un à deux jours. Elle n'eut pas de symptômes paralytiques.

2° Angélique-An. Rad..., trois ans (Vizureşti). (Voir le croquis n° 7, le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle est prise, le 8 août 1927, de fièvre et de diarrhée, suivies quatre jours après d'une hémiplégie droite avec paralysie faciale du même côté.

Son frère unique, Démètre (cinq ans), présenta passagèrement, le 9 août, du malaise et de la diarrhée.

3° Valérie Nicul... : 2 ans (Vizurești). (Voir le croquis n° 7, le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Le 20 septembre 1927, elle présente une fièvre violente, de la diarrhée et des transpirations profuses. Quatre jours après, elle fait une hémiplégie droite avec paralysie faciale gauche, guéries au bout d'une semaine.

Les deux frères, Jean (quatre ans) et Marie (six ans), eurent le 22 septembre, c'est-à-dire deux jours après leur sœur, une diarrhée qui guérit en quelques jours, sans symptômes paralytiques.

4° Jean Stan..., un an et demi (Slobozia-Moara). (Voir le croquis n° 8, le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Il est pris, le 18 août 1927, d'une fièvre violente, accompagnée de diarrhée et sueurs. Quatre jours après, il fait une paraplégie flasque, qui guérit au bout de deux mois.

Ses six frères qui habitent avec lui, âgés respectivement de treize, onze, huit, six, cinq et un an et demi (le dernier est jumeau du malade), ont tous eu le 17 août, vingt-quatre heures avant leur frère, une diarrhée passagère.

5° Alexandre et Niculine-M. Dorob..., trois ans et demi (Slobozia-Moara). (Voir le croquis n° 8, le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Ils eurent, le premier le 18 août, le second le 19 août, une légère indisposition (coryza et diarrhée), phénomènes qui disparurent au bout de deux à trois jours.

Nous avons considéré ces cas comme formes abortives de poliomyélite, parce qu'à la même époque, le 15 août, leur cousin du même village, Michel-G. Dorob... (un an), tombe malade de poliomyélite, à forme hémiplégique. Ils fréquentaient presque chaque jour la maison de leur cousin.

6° Kira Bond..., huit mois (Bilciurești). (Voir le schéma n° 6 et le croquis n° 12.)

Le 25 août, trois jours après que sa voisine Pauna Ghit... (trois ans et demi) est tombée malade de poliomyélite classique avec paralysie, elle eut de la fièvre et une légère diarrhée, qui guérit au bout de trois à quatre jours.

Les parents de la malade fréquentaient volontiers ceux de Pauna Ghit..., le premier cas de poliomyélite du village et leur voisine à une distance de 50 mètres. Les frères de Kira, âgés de six et huit ans, semblent être restés bien portants.

A son tour, la malade paraît avoir contaminé la famille Nut..., qui habite vis-à-vis d'elle, et dont l'enfant Stelian, fit le 1er septembre une poliomyélite à forme paraplégique.

7° Floarea Miu..., un an et demi (Răscăetsi. (Voir le schéma n° 6 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle présente, le 4 septembre, de la fièvre, de la diarrhée et des sueurs. Cinq jours après, elle fait une hémiplégie droite flasque. De ses quatre frères, deux, âgés de onze et sept ans, n'auraient rien eu. Deux

autres, Nicolas (six ans) et Stanca (trois ans) ont eu, un à deux jours avant leur sœur Floarea (c'est-à-dire les 2 et 3 septembre), des troubles gastro-intestinaux et du malaise, qui durèrent deux à trois jours.

Ce cas nous semble intéressant en ce que les deux formes abortives ont précédé de un à deux jours la forme paralytique.

8° Etienne Petr..., trois ans (Tetcoi). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Le 11 septembre, il présente de la fièvre et des vomissements, avec constipation. Le second jour, il fait une paralysie faciale gauche et des accidents bulbaires, auxquels il succombe le 13 septembre. Son frère, Nicolas (sept ans), semble être resté bien portant, tandis que son autre frère jumeau, Marin (trois ans), présenta le 12 septembre de la fièvre, de la diarrhée et du malaise, phénomènes qui guérirent en deux et trois jours.

9° Badea Alex..., un an et demi (Braniste). (Voir le croquis n° 9 et le tableau synoptique n° 2.)

Il présente, le 23 juillet, de la fièvre, des vomissements et de la diarrhée. Au bout de cinq jours, il fait une paraplégie flasque. Son frère Alexandre (quatre ans) présenta à la même époque, et passagèrement, de la diarrhée et du malaise.

10° Alexandrine Neag..., cinq ans (Titu). (Voir le croquis n° 9 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle présente, le 25 août, de la fièvre, de la céphalalgie et de la constipation, phénomènes suivis, trois jours après, d'une monoplégie inférieure gauche, qui guérit au bout de dix jours.

Son frère, Marin (deux ans), présenta les mêmes symptômes, un jour plus tard, le 25 août, suivis au bout de quarante-huit heures d'une monoplégie supérieure droite qui guérit en quinze jours.

Leur sœur, Dumitra (quatorze mois), présenta, le 27 août, de la fièvre, de la constipation et fit une angine. Les phénomènes disparurent au bout de trois jours.

11° Etienne-T. Dum..., un an et demi (Costești Vale). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Le 16 août, quarante-huit heures après que son petit ami et voisin, Alexandre Prest... (deux ans et demi), tombe malade d'une poliomyélite à forme monoplégique inférieure ; il présente de la fièvre avec des sueurs et des symptômes gastro-intestinaux : de l'inappétence et de la diarrhée.

Les symptômes morbides disparurent au bout de deux et trois jours. Une sœur de sept ans aurait été bien portante.

12° Marie Sta..., quatorze mois (Glâmbocata). (Voir le croquis n° 15 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle présente, le 26 août, de la fièvre, suivie le lendemain d'une monoplégie supérieure gauche.

Le 27 août, son frère Jean fait passagèrement, pour quarante-huit heures, de la fièvre avec des phénomènes gastro-intestinaux.

Le 28 août, leur frère Andrei présenta également de la fièvre, du malaise et de la diarrhée, qui guérirent complètement au bout de deux jours.

13° Hélène Tom..., trois ans (Glâmbocata). (Voir le croquis n° 15 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle présente, le 28 août, de la fièvre, passagèrement de la diarrhée suivie de constipation et des douleurs dans les membres. Au bout de cinq jours, elle fait une paraplégie avec monoplégie supérieure droite et paralysie des extenseurs du cou et de la tête.

Sa sœur Florica (trois ans), présenta le 30 août, c'est-à-dire deux jours plus tard, une légère fièvre et du malaise, qui disparurent au bout de trois jours.

Observations d'épidémies familiales : formes paralytiques

14° Nicul..., deux frères âgés de quatre et deux ans (Cotesti Vale). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Ils firent en même temps, le premier une monoplégie inférieure droite, la seconde une paraplégie flasque.

15° Marie-L. Pand..., trois ans (Principele Mihai). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Elle présenta, le 10 septembre, de la fièvre et de la constipation, suivies, cinq jours après, d'une monoplégie inférieure droite. Sa sœur Pauline (huit mois) fit également, le 11 septembre, de la fièvre avec diarrhée, et dix jours après une paraplégie flasque.

16° Ilie-P. Stoic..., un an et demi (Găiseni). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Il présente le 20 août : fièvre, vomissements, raideur de la nuque, somnolence. Sept jours après, il fait une paralysie faciale gauche. Son frère Nicolas présente, le 22 août également, de la fièvre, de la diarrhée et des douleurs musculaires, suivies, quatre jours plus tard, d'une monoplégie inférieure droite.

17° Marie Stav..., deux ans (Gura Foii). (Voir le tableau synoptique n° 2.)

Elle tomba malade le 23 septembre : fièvre, diarrhée, vomissements et sueurs avec éruption miliaire. Vingt-quatre heures après, elle fit une paraplégie flasque.

Son frère Georges (six mois) tombe également malade le 26 septembre : fièvre, somnolence, raideur de la nuque. Un jour plus tard, il fait une tétraplégie avec accidents bulbaires, auxquels il succombe le 28 septembre.

18° Leana-C. Dum..., deux ans et demi (Valea Tâtii). (Voir le croquis n° 3 et le tableau synoptique n° 2.)

Elle présenta, le 15 septembre, de la fièvre, des sueurs, de la diarrhée suivie de constipation, des douleurs dans les membres, des vomissements et de la toux.

Quatre jours plus tard apparaît une paraplégie flasque.

Son frère Jean (quatre ans et demi) présenta deux jours après (le 17 septembre) les mêmes symptômes, suivis, après un délai de trois jours, également d'une paraplégie flasque.

Une autre sœur, âgée d'un mois, semble être restée bien portante.

VILLAGES	FAMILLES	Début du 1er cas	Enfants Malades	Enfants sains
BĂLDANA	Pop.	22.VII	● ○	⊕
VIZURESTI	An. Rad	8.VIII	● 1 ○	
VIZURESTI	Nicul.	20.IX	● 2 ○○	
SLOBOZIA-MOARA	Stan.	17.VIII	● 1 ○○○○○○	
SLOBOZIA-MOARA	M.Dorob		○ 1 ○	
RĂSCĂETI	Miu.	2-3.IX	○ ○ 1-2 ●	⊕ ⊕
TETCOI	Petr.	11. IX	● 1 ○	⊕ ⊕
BRANISTE	Alex.	23-VII	● ○	
TITU	Neag.	25.VIII	● 1 ● 1 ○	
GLÂMBOCATA	Sta.	26.VIII	● 1 ○ 1 ○	
GLÂMBOCATA	Tom.	28.VIII	● 2 ○	⊕ ⊕
COSTEȘTI-VALE	Nic.	2.VIII	● ●	⊕ ⊕
Principèle MIHAI	Pand.	10. IX	● 1 ●	
GĂISENI	Stoic.	20.VIII	● 2 ●	
GURA FOII	Stav.	23.IX	● 3 ●	
VALEA TĂȚII	C.Dum.	15. IX	● 2 ● ●	⊕
VALEA TĂȚII	N. Dum.	1. X	● 1 ●	⊕

● poliom. classique ○ poliom. abortive ⊕ enfants sains
1.2.3 jours d'intervalle

N° 2.

19° Nicolas-N. Dum..., trois ans (Valea Tâții). (Voir le croquis n° 3 et le tableau synoptique n° 2.)

Cousin des précédents (C. Dum...), il présente le 1er octobre de la fièvre, de la toux, de l'inappétence, de la diarrhée, des sueurs et des douleurs dans les membres. Deux jours plus tard : paraplégie flasque. Son frère jumeau Jean présenta également, le 2 octobre, des symptômes analogues, et fit, cinq jours après, une légère paraparèse, disparue au bout de deux à trois jours.

Une sœur de six mois semble être restée bien portante.

c) Contagion directe et indirecte : Porteurs de germes

Sur les cent quarante et un cas de poliomyélite, quarante fois la contagion paraît avoir été directe, et cent une fois indirecte, par les porteurs de germes. Il faut remarquer que la contagion directe ne se constate guère que dans la dissémination de la maladie à l'intérieur d'un même village, à partir d'un cas initial. La contagion indirecte se constate également à l'intérieur d'un même village ; elle constitue, au contraire, le mode à peu près exclusif de dissémination, d'un village à un autre, d'une région à une autre, plus éloignée.

Voici quelques exemples de contagion directe et indirecte :

A) **Village de Valea Tații.** — (Voir le croquis n° 3 et le tableau synoptique n° 2.)

Il s'agit d'une région située au nord du département, en pleine montagne, où l'on trouve un foyer de sept cas de poliomyélite, le seul existant dans la région montagneuse du département.

Ce foyer acquiert, par son isolement, presque la valeur démonstrative d'une expérience de laboratoire.

1° Jean Dan..., un an et demi (Valea Tății).

Le 1er septembre, il présente de la fièvre et de la constipation, suivies, six jours après, d'une paraparèse flasque qui guérit au bout d'une semaine.

Ses sœurs, Rose (cinq ans) et Marie (trois ans), semblent être restées bien portantes.

Contagion. — Le village de Valea Tății se trouve isolé, à une distance de 2 kilomètres de la station de chemin de fer Pietroșița. C'est dans cette station que le père de l'enfant est aiguilleur.

Nous avons décrit le foyer de Titu, où la maladie fut apportée et répandue uniquement par l'intermédiaire des fonctionnaires de chemin de fer venus du foyer bucarestois et qui se contaminaient entre eux.

Le père du malade n'a pas quitté la gare de Pietroșița, mais il était en contact journalier avec ces fonctionnaires suspects. Ce furent eux, probablement, qui lui transmirent le germe, que lui-même introduisit dans sa famille. Il n'y a guère d'autre explication possible.

Le fait est d'autant plus probable qu'il existait entre Bucarest et Pietroșița plusieurs trains journaliers, spécialement destinés au transport de ces fonctionnaires.

A partir du moment où le père, bien portant, eut contaminé son enfant, le foyer de Valea Tății est constitué, ainsi qu'on va le voir plus loin.

2° Floarea Lob..., un an et deux mois (Valea Tății).

Le 10 septembre, neuf jours après Jean Dan..., elle présente de la fièvre, des phénomènes bronchitiques, de l'inappétence. Le sixième jour, elle fait une tétraplégie flasque.

Ses deux frères, Etienne (onze ans) et Basile (neuf ans), semblent être restés bien portants.

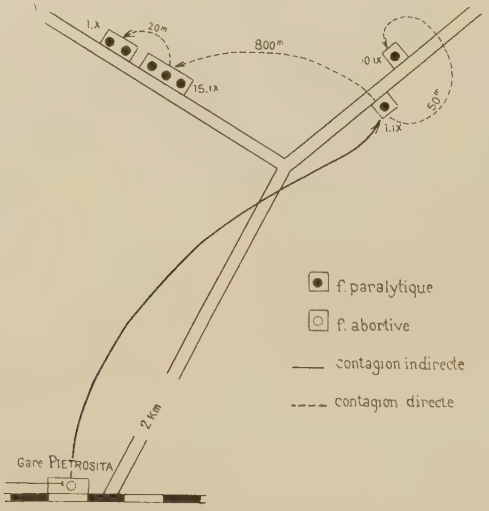
Contagion. — La famille Lob... demeure vis-à-vis de celle de Jean

Dan... La mère Lob... allait souvent chez les Dan..., emmenant avec elle son enfant, qu'elle tenait dans les bras.

3° Leana, Jean et Marie-C. Dum..., deux ans et demi, quatre ans et demi, cinq ans et demi (Valea Tâții).

Ces trois enfants tombèrent malades les 15 et 17 septembre 1927. (Voir l'observation 18, d'épidémie familiale.)

Contagion. — La famille C. Dum... habite à une distance d'environ 800 mètres de la famille Dan... Mais elle possède un verger de pruniers situé précisément derrière la maison des Dan... C'est dans ce



N° 3. — Valea Tâții.

verger que se rencontraient, l'été et l'automne, les enfants des deux familles, pour jouer ensemble.

Cette indication nous a été donnée spontanément par la famille du petit malade.

4° Nicolas et Jean-N. Dum... (jumeaux de deux ans et huit mois) (Valea Tâții).

Ils tombèrent malades les 1er et 2 octobre. (Voir l'observation 19 d'épidémie familiale.)

Contagion. — Le père N. Dum..., est cousin et voisin du précédent C. Dum... Leurs enfants venaient tout naturellement au contact, les uns des autres. (1).

(1) Dans la série des croquis topographiques qui vont suivre, les flèches en traits pleins indiquent l'origine de la contamination par un ou des porteurs de germes ; les flèches en pointillé indiquent les voies de dissémination directe de la maladie d'un cas à l'autre. Les cercles noirs indiquent les formes paralytiques, les cercles blancs indiquent les formes abortives.

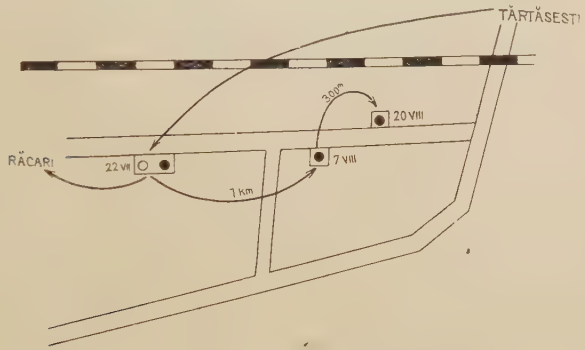
B) **Foyer de Bâldana-Răcari.** (Voir les croquis n° 1, n° 4 et n° 5, et le schéma n° 6.)

1° Catherine et Basile Pop..., trois ans et un an (Bâldana). (Voir le croquis n° 4 et le schéma n° 6.)

Ce furent les premiers cas qui apparurent dans le département de Dâmbovitza. Tous deux, commencèrent la maladie le 22 juillet 1927. (Pour détails, consultez l'observation n° 1 d'épidémie familiale.)

Contagion. — La maladie existait à cette date dans le village de Tărtășești, situé dans le département d'Ilfov, mais à la limite du département de Dâmbovitza. Ce village se trouve situé sur la même chaussée que le village de Bâldana.

Ce fut le père de l'enfant, Georges Pop..., ancien agent sanitaire, actuellement agriculteur et chantre d'église, qui véhicula le virus, en l'apportant de Tărtășești, où il possède de nombreux parents, qu'il



N° 4. — Bâldana.

visitait fréquemment. Il transmit l'infection à deux de ses enfants, qui tombèrent malades.

2° Thomas-I. Tudo, un an (Bâdana). (Voir le croquis n° 4 et le schéma n° 6.)

Le 7 août 1927, l'enfant présenta de la fièvre, de la transpiration, de l'inappétence. Une semaine après, il fit une paraplégie flasque. Les cinq frères, âgés de quatre à vingt ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Les enfants habitent la même maison que leur grand'mère, sage-femme de profession. En cette qualité, elle se rencontrait presque chaque jour à l'église (baptême de ses clients) avec le chantre d'église Georges Pop... (cas précédent), qui avait lui-même deux enfants malades.

Leurs maisons sont situées sur la même chaussée, à environ 1 kilomètre de distance. Nous n'avons pas pu trouver d'autres cas intermédiaires pour expliquer la contagion.

3° Georges-Fl. Trand..., un an et deux mois (Bâldana). (Voir le croquis n° 4 et le schéma n° 6.)

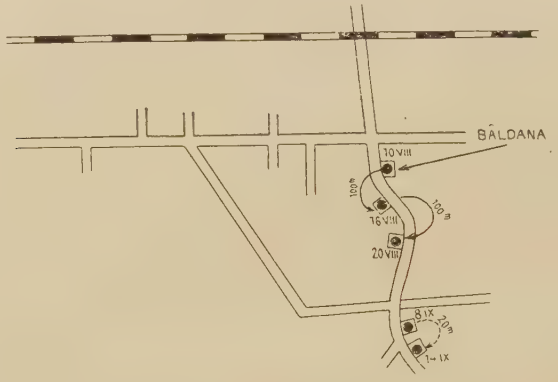
Il présente, le 20 août 1927, de la fièvre, des vomissements, de la constipation et de la raideur de la nuque. Quatre jours plus tard, il fait une paralysie faciale gauche.

Ses deux frères, Démètre (sept ans) et Constantin (cinq ans), semblent être restés bien portants.

Contagion. — C'est la sage-femme précédente, qui demeure à une distance de 300 mètres, et qui se trouvait fréquemment en contact avec le père de l'enfant, qui a été probablement l'agent de la contagion.

4° Julica Ale..., un an et demi (Răcari). (Voir le croquis n° 5 et le schéma n° 6.)

Le 10 août, elle tombe malade ; deux jours après, elle fait à gauche une paralysie faciale et du nerf moteur oculaire commun.



N° 5. — Răcari.

Ses trois frères, âgés de quinze, treize et quatre ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — C'est le chantre du village de Bâldana, Georges Pop..., qui paraît avoir apporté le virus. Ni le père de l'enfant, ni aucune personne de son entourage, n'avaient été à Bucarest, à cette époque. Au contraire, ces deux hommes se rencontraient fréquemment au marché de Răcari, près duquel (50 mètres) demeure Ale... (Nicolas), le père de la malade, qui ne se souvient pas d'avoir eu à cette époque des relations avec d'autres habitants de Bâldana.

5° Jeanne Ud..., trois ans (Răcari). (Voir le croquis n° 5 et le schéma n° 6.)

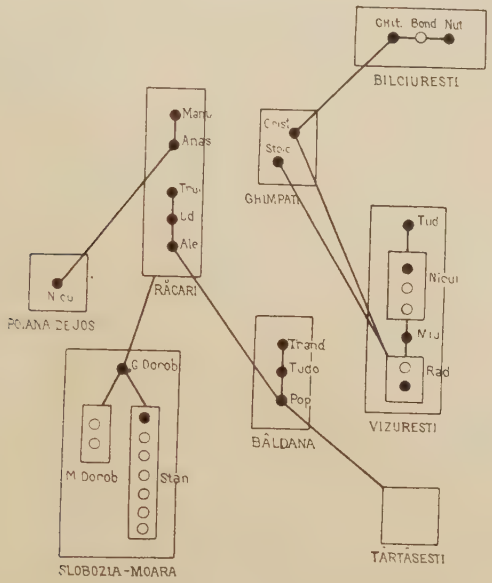
Le 16 août, elle tombe malade. Six jours après : paraplégie flasque. Quatre frères, qui étaient dans la même maison, âgés de seize, treize, dix et six ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Les enfants des deux familles voisines, Ud... et Ale..., jouaient fréquemment ensemble. Nous constatons que, le 15 août, une sœur de la malade, âgée de seize ans, aurait rencontré une sœur de la malade précédente. En tout cas, la contagion interfamiliale est ici certaine.

6° Démètre Trui..., trois ans (Răcari). (Voir le croquis n° 5 et le schéma n° 6.)

Le 20 août, il tombe malade. Quatre jours plus tard, il fait une paraplégie flasque. Trois sœurs, âgées respectivement de quatorze, douze et six ans, semblent être restées bien portantes.

Contagion. — Les sœurs venaient au contact avec les enfants Ud... Nous avons pu établir avec certitude que la sœur, âgé de quatorze ans, Jeanne Trui..., s'est rencontrée avec une sœur de la malade précédente, après que celle-ci (Jeanne Ud...) fût tombée malade.



N° 6. — Foyer de Bâldana-Răcari.

7° Maria Anas..., un an et demi (Răcari). (Voir le croquis n° 5 et le schéma n° 6.)

Le 8 septembre, elle tomba malade. Trois jours après : hémiplégie droite et hémiparèse gauche.

Contagion. — L'enfant venait souvent dans l'atelier de forgeron de son père, situé dans la même cour que la maison. La contagion s'est faite par les clients de celui-ci, habitants du même village. Nous ne pouvons préciser davantage.

8° Nicolas Manu..., un an et trois mois (Răcari). (Voir le croquis n° 5 et le schéma n° 6.)

Il tombe malade le 14 septembre. Deux jours plus tard, il fait une monoplégie supérieure droite, guérie en un mois. Pas de frère.

Contagion. — Habite dans le voisinage du cas précédent, chez lequel sa mère allait souvent, le tenant dans les bras.

Et l'enchaînement des contaminations successives n'est pas encore épuisé ; nous allons l'exposer en résumé, d'après les données très exactes que nous avons pu établir. (Voir le schéma n° 6.)

9° Le forgeron Anas..., du village de Răcari, contamine, selon toutes les apparences, le père de l'enfant Jean Nicu, du village de Poiana de Jos; ce dernier tombe malade le 18 septembre.

10°) C'est du même foyer de Răcari que la contagion est importée dans le village de Slobozia Moara, sans que nous ayons pu établir qui en fut le vecteur.

11° Nous avons la même quasi certitude, en ce qui concerne la propagation de la maladie au village de Vizurești (voir détails plus loin).

Le schéma synoptique n° 6 montre l'enchaînement suivi par la contagion.

C) **Villages de Vizurești-Ghimpati-Bilcïuresti.**

1° Angélique et Démètre-An. Rad..., trois et cinq ans (Vizurești). (Voir le croquis n° 7 et le schéma n° 6.)

Elle tomba malade le 8 août, son frère le 9 août. (Pour détails, consulter l'observation n° 2 d'épidémie familiale).

Contagion. — Le père, divorcé, n'habite plus depuis deux ans avec les enfants, qui habitent avec leur mère. Celle-ci n'a pas quitté le village.

Son père, le grand-père des enfants, Ioniță St..., demeure dans la même maison que sa fille et que ses petits-enfants ; il est garde communal du village de Ghimpați.

C'est en cette qualité qu'il est envoyé chaque jour dans les différents villages voisins et, entre autres, à Bâldana, foyer initial de l'épidémie dans le département.

Bien que nous n'ayons pas pu identifier exactement la famille de Bâldana qui lui transmit le virus poliomyélitique, il n'est pas douteux, si l'on compare les dates d'apparition de la maladie dans les différents villages environnants, que celui de Bâldana fut l'origine de la contamination.

2° Alexandre Min..., deux ans (Vizurești). (Voir le croquis n° 7 et le schéma n° 6.)

Le 21 août, il présenta de la diarrhée et des sueurs. Trois jours plus tard, il fit une monoplégie supérieure gauche, qui disparut au bout de deux à trois semaines. Pas de frère.

Contagion. — Il habite la même rue que le cas précédent, à une distance de 200 à 300 mètres.

Les mères des deux enfants étaient fréquemment en visite. Nous n'avons pas pu trouver de cas intermédiaires certains.

3° Valérie, Marie et Jean Nicul..., deux, six et quatre ans (Vizurești). (Voir le croquis n° 7 et le schéma n° 6.)

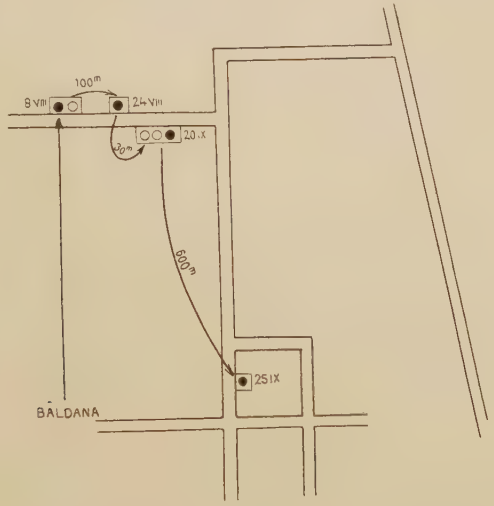
Les trois enfants firent, les 20 et 22 septembre, la maladie sous forme classique et abortive. (Voir détails dans l'observation n° 3 d'épidémie familiale.)

Contagion. — Ils habitent la même rue que le malade précédent, Alexandre Min..., dont le père venait souvent leur rendre visite.

4° Aurica-G. Tud..., 6 mois (Vizurești). (Voir le croquis n° 7 et le schéma n° 6.)

Le 25 septembre, elle tomba malade : fièvre, vomissements, diarrhée. Quatre jours plus tard, elle fit une tétraplégie avec accidents bulbaires, auxquels elle succomba le 30 septembre. Ses cinq frères, âgés de sept à vingt ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Le père, Georges Tud..., cabaretier, était visité assez souvent par son client Alexandre Nicul..., le père des malades précédents, avec lequel il trinquait même plus que de raison.



N° 7. — Vizuresti.

5° Basile Stoic..., un an et demi (Ghimpați). (Voir le schéma n° 6.)

Le 12 août, il présente de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée, de la raideur de la nuque. Le quatrième jour de maladie, il fait une paraplégie flasque, qui guérit au bout de trois mois.

Ses trois frères, âgés respectivement de seize, douze et quatre ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Le garde communal de Ghimpați, Ioniță St..., qui demeure à Vizurești (dont il a été question plus haut) et dont la nièce, Angélique-An. Rad..., était malade, venait chaque jour chez le père de Basile Stoic..., prêtre du village de Ghimpați, auquel il rendait divers services domestiques.

Il n'est pas douteux qu'il a été l'agent transmetteur du virus.

6° Marie Crist..., huit mois (Ghimpați). (Voir le schéma n° 6.)

Elle présenta, le 15 août, de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée. Six jours après, elle fit une hémiplégie droite. Ses deux frères, âgés de cinq et trois ans et demi, semblent être restés bien portants.

Contagion. — C'est le même garde communal, Ioniță St..., qui visitait souvent la famille Crist... et qui apporta aussi la maladie.

7° Pauna Ght..., trois ans et demi (Bilciurești). (Voir le schéma n° 6 et le croquis n° 12.)

Le 25 août, elle présente de la fièvre, de la diarrhée, des sueurs et de la somnolence. Le troisième jour, elle fit une paraplégie flasque qui disparut au bout de deux mois et demi. Ses trois frères, âgés respectivement de douze, huit et six ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Le père Constantin Ghit..., menuisier, avait travaillé quelques jours auparavant dans le village de Ghimpați, où il se trouva en contact avec la famille Crist..., dont la fille Marie était malade à la même époque.

8° Kira Bond..., huit mois (Bilciuresti). (Voir le schéma n° 6 et le croquis n° 12.)

Elle tomba malade le 28 août (pour détails, consulter l'observation n° 6 d'épidémie familiale). Ses frères, de six et huit ans, semblent être restés bien portants.

Contagion. — Ses parents fréquentaient souvent ceux du malade précédent, demeurant à 50 mètres plus loin, sur la même rue.

9° Stelian Nut..., quatre ans (Bilciurești). (Voir le schéma n° 6 et le croquis n° 12.)

Le 1er septembre, il présente de la fièvre, de la somnolence, de l'angine et des douleurs dans les membres. Trois jours plus tard, il fit une paraplégie flasque, guérie au bout d'un mois. Son frère Alexandre (quatre mois) semble être resté bien portant.

Contagion. — Ses parents venaient souvent au contact de ceux de Kira Bond..., qui habitent vis-à-vis d'eux, sur la même rue.

Résumé *(consulter le schéma n° 6).* — Le garde communal de Ghimpați, qui demeure à Vizuresti, prend le virus dans l'exercice de sa profession, à Bâldana, et le transmet d'une part à son propre petit-fils de Vizuresti, d'autre part à l'enfant du prêtre de Ghimpați, puis à l'enfant d'un autre habitant du même village (Crist...).

A son tour, sa fille, la mère de ses petits-enfants, transmet la maladie à la famille Min..., dont un enfant tombe malade.

Le père de celui-ci transmet à son tour la maladie à la famille Nicul..., dont trois enfants tombent malades.

Le père Nicul... lui-même propagea le germe à l'enfant du cabaretier Tud.... D'un autre côté, l'habitant de Ghimpați, Crist..., contaminé par le garde communal, contamine à son tour le menuisier Ghiț..., de Bilciurești, qui transmet la maladie à sa fille Păuna.

Les parents de Păuna, fréquentent et contaminent à leur tour Kira, la fille de leur voisin Bond..., qui eux-mêmes transmettent la maladie à leur voisin Nuț..., dont le garçon, Stelian, tombe malade.

Telle est, d'une façon à peu près indiscutable, la chaîne qui relie entre eux toute la série de cas du foyer de Bâldana-Răcari.

On y voit clairement le rôle que le garde communal Ioniță St..., porteur sain de germes, a joué dans la dissémination de la maladie. Contagion et rôle des porteurs sains de germes sont également ici hors de doute.

D) **Village de Slobozia-Moara.** (Voir le croquis n° 8 et le schéma n° 6.)

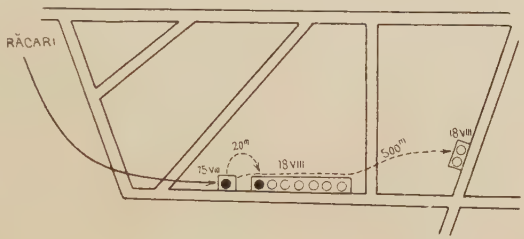
1° Michel-G. Dorob..., un an (Slobozia-Moara).

Il tombe malade le 15 août. L'agent contaminateur paraît être son père, qui aurait apporté la maladie de Răcari.

2° Stan... (Slobozia-Moara).

Deux jours plus tard (le 17 août), les six enfants de son voisin Stan... font tous des formes abortives ; un jour après (le 18 août), le septième enfant, Jeanne (un an et demi), tombe malade de la poliomyélite classique.

Contagion. — La contagion s'est produite par les enfants des deux familles voisines qui étaient chaque jour en contact (Consulter aussi l'observation n° 4 d'épidémie familiale.)



N° 8. — Slobozia-Moara.

3° M. Dorob... (Slobozia-Moara).

Le même jour, 18 août, Lixandra-M. Dorob... (trois ans), la cousine de Michel-G. Dorob..., fait une forme abortive.

Le 19 août, sa sœur, Niculina-M. Dorob... (un an et demi), fait également une forme abortive. (Voir l'observation n° 5 d'épidémie familiale.)

Contagion. — Lixandra visitait chaque jour ses cousins.

E) **Villages de Braniste et Titu.** (Voir le croquis n° 9.)

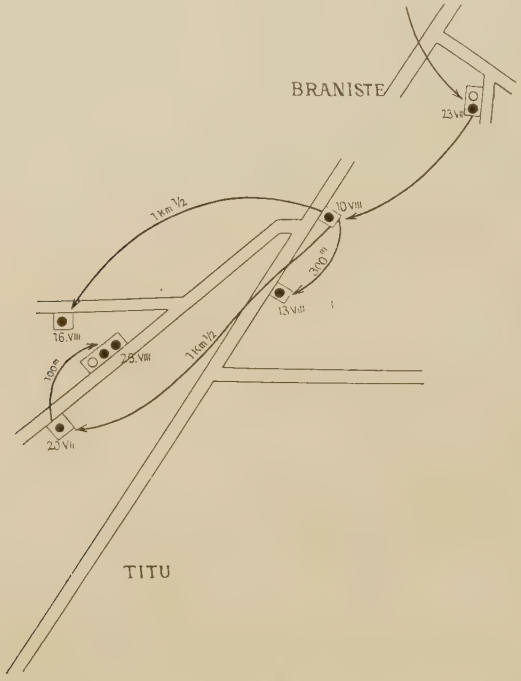
1° L'enfant Badea Alex..., de Braniste, tombe malade le 23 juillet, son frère le 24 juillet. (Consulter l'observation n° 9 d'épidémie familiale.)

Le virus fut apporté de Bucarest par leur père, fonctionnaire du chemin de fer à Bucarest, mais demeurant à Braniște.

2° L'enfant Victor Con..., de Titu, tombe malade le 10 août. La contagion se fit par son père, fonctionnaire comme le précédent, qui est son ami : soit que le virus ait été apporté de Bucarest, soit que son ami Alex... ait servi d'intermédiaire.

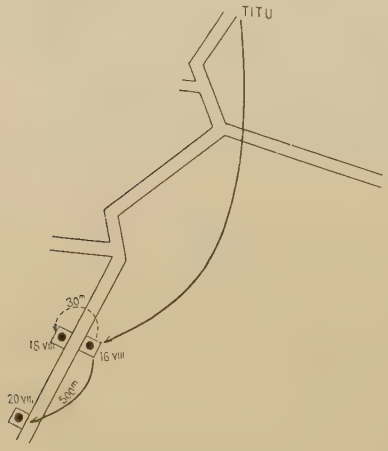
3° Le même Victor Con... contamine à son tour trois familles du même village, où tombent malades trois enfants (les 16, 19 et 20 août).

4° Un de ces malades contamine à son tour trois enfants d'un voisin Neag... (Voir l'observation n° 10 et le croquis n° 9.)



N° 9.

F) **Village de Brâncoveanu.** (Voir le croquis n° 10.)



N° 10. — Brâncoveanu.

Hélène Pasar... tombe malade le 16 août. La maladie lui fut apportée probablement de Titu par son père, garde communal, qui faisait souvent des courses à Titu.

Nous n'avons pas pu déterminer la famille de Titu d'où il rapporta le virus.

Deux jours plus tard, le 18 août, l'enfant de leur voisin habitant en face tomba malade. Il visitait chaque jour les Pasar...

Enfin, le 20 août, un autre enfant du village tomba malade à son tour. Le germe a été apporté par le père Pasar..., qui s'y approvisionnait.

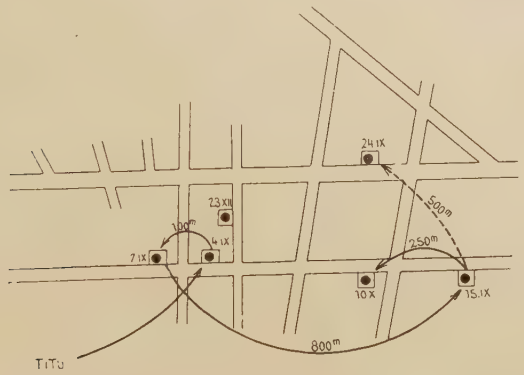
G) **Village de Băleni-Sârbi.** (Voir le croquis n° 11.)

1° Petrana Pet... (deux ans et demi) tombe malade le 4 septembre et fait une triplégie flasque.

Le germe paraît avoir été véhiculé par une tante de la malade logeant avec elle, marchande de légumes à Titu, où sévissait la maladie.

2° Le 7 septembre, l'enfant d'un voisin, D.-C. Velu..., fait une paralysie faciale gauche. Les deux familles Pet... et D.-S. Velu... et surtout les pères, se voyaient souvent.

3° Le 15 septembre, Jean-T.-Gr. Velu (un an neuf mois), fait une paraplégie flasque. Il n'a qu'une sœur, âgée d'un mois. Il habite la même rue que le précédent, quoique à une grande distance. Les pères des deux enfants sont des cousins et, naturellement, se visitent.



N° 11. — Băleni-Sârbi.

4° Le 24 septembre, l'enfant Georges-M. Ogarl... fait une paralysie faciale droite avec monoplégie supérieure gauche. Pas de frères. La contamination de l'enfant se fit, d'après les propres déclarations de son père, par contact direct avec l'enfant Jean-T.-Gr. Velu... Les deux hommes, T.-Gr. Velu... et N. Ogârl..., travaillaient ensemble un jardin de légumes, propriété commune où ils apportaient aussi leurs enfants, n'ayant personne pour les soigner à la maison.

5° Le 10 octobre, Ilinca-T. Cimpo... fait une paralysie faciale droite. La contagion partit probablement toujours de T.-Gr. Velu..., sans cependant que cela soit une certitude.

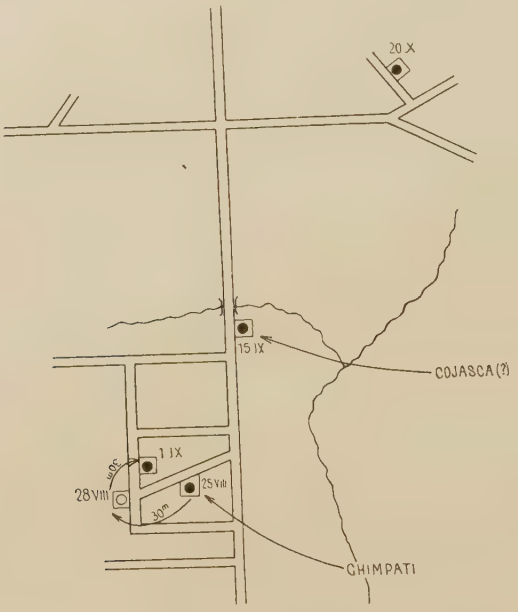
6° Enfin, le 23 décembre, l'enfant Constantin Ton... présenta une maladie fébrile, accompagnée d'une monoplégie inférieure gauche. Il succomba le 29 décembre. Nous n'avons aucun renseignement en ce qui concerne la contagion.

H) **Village de Bilciurești.** (Voir le croquis n° 12 et le schéma n° 6.)

Les trois premiers cas du village : Ghiț..., Bond... et Nuț..., sont connus par la description du foyer Vizurești-Ghimpați-Bilciurești (voir *C*) observations n^{os} 6, 7, 8, 9).

Indépendamment de ces trois cas, il existe dans le village encore deux autres malades.

L'un d'eux, Michel Popes..., tomba malade le 15 novembre. Il serait possible qu'il ait été contaminé par son père, qui prit contact deux



N° 12. — Bilciuresti.

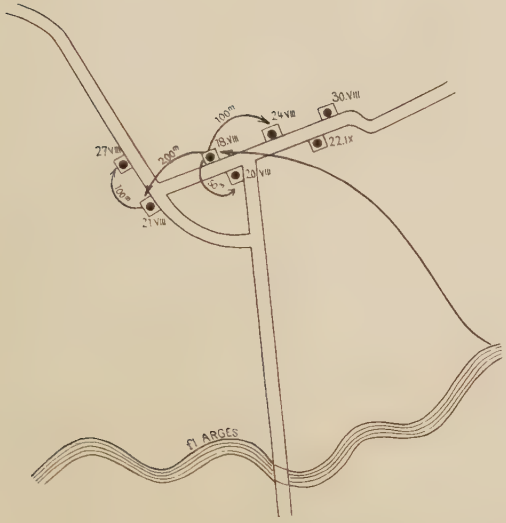
semaines auparavant avec un habitant du village Cojasca dont l'enfant avait été également malade.

Les cinq frères, âgés respectivement de douze, neuf, six, six ans et un mois, semblent être restés bien portants.

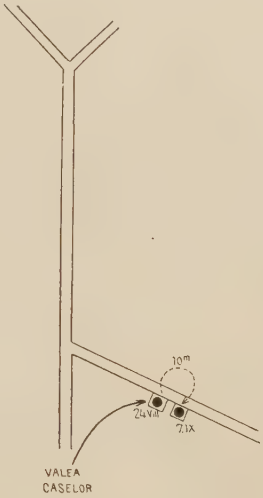
L'autre enfant, Georgette-Georges, tomba malade le 20 octobre, en faisant une tétraparèse passagère.

Nous n'avons pas pu établir l'origine de sa contamination. Il est très probable, comme d'ailleurs pour le cas précédent, qu'elle reçut le virus d'un malade quelconque du même village.

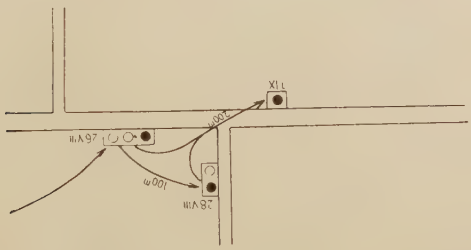
Nous annexons à ce travail une série de six autres cartes sur lesquelles se trouve marquée la filiation des cas de poliomyélite telle que nous avons pu l'établir.



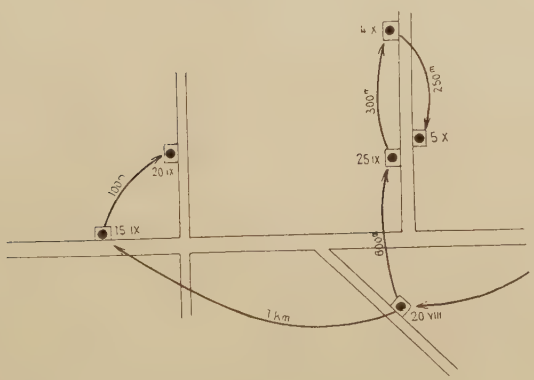
N° 13. — Zavoiul-Orbului.



N° 14. — Valea lui Dade.

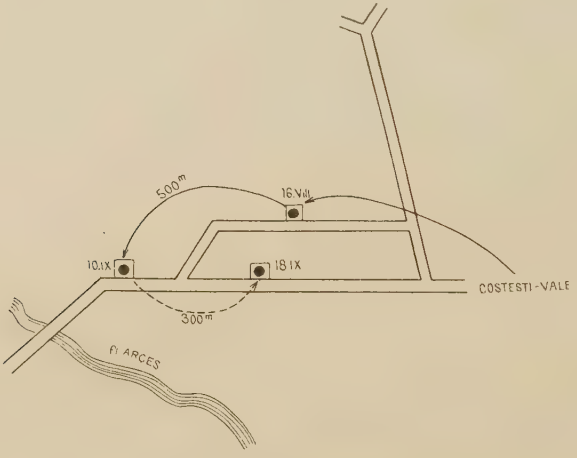


N° 15. — Glāmbocata.

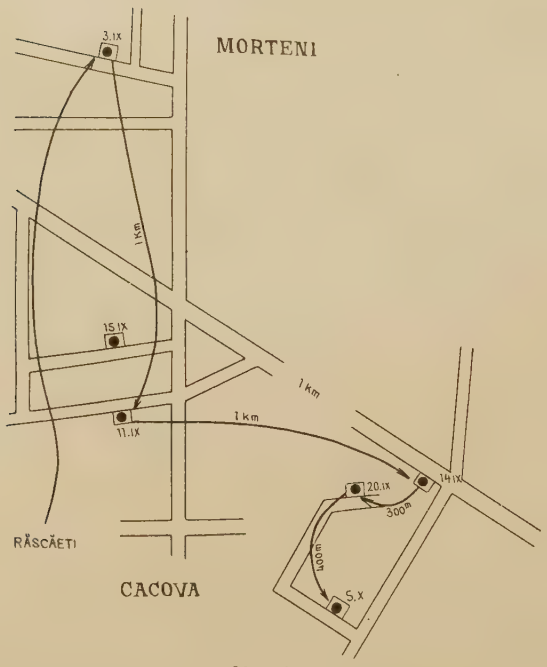


N° 16. — Gheboaia.

Il nous a paru inutile, après les quelques éclaircissements donnés plus haut, d'y ajouter un texte explicatif.



N° 17. — Putu en Salcie.



N° 18.

Toutes les fois que nous n'avons pas pu poursuivre d'une

manière certaine la filiation des cas, nous nous sommes bornés à noter ces derniers sur la carte, sans autres indications. Mais, nul doute que leur origine ne doive être cherchée dans une quelconque des familles du même village.

On notera parfois des intervalles de temps assez considérables entre deux cas successifs. Il est toujours facile d'établir que les familles où ces cas s'étaient produits se trouvaient en relations fréquentes, sans préjuger toutefois du nombre des intermédiaires, reliant peut-être ces deux cas, mais qui n'ont pas pu être dépistés.

Conclusions

1° Le premier fait qui se dégage de notre enquête, c'est qu'une étude minutieuse doit presque toujours permettre de retrouver l'origine d'un cas et de rétablir la filiation qui existe entre les divers cas apparus au sein d'une même localité. Il est évident que cette tâche est d'autant moins difficile que l'observation se poursuit dans une agglomération restreinte d'individus (village, hameau, habitation isolée).

C'est ainsi que, dans la plupart des cas, nous avons pu établir les voies de dissémination du germe, soit d'un membre à l'autre d'une même famille, soit d'une maison à une autre, soit d'une localité à une autre, souvent fort éloignée de la première.

2° Le rôle considérable des porteurs sains de germes résulte incontestablement de nos observations.

Ce sont eux qui, presque toujours, colportent la maladie d'une localité à une autre, soit qu'ils en aient pris le germe au contact d'un malade, soit qu'ils l'aient acquis d'un autre porteur, également sain.

A ce point de vue, les observations abondent. Le rôle des fonctionnaires de chemin de fer, colportant journellement la maladie du foyer bucarestois où les appellent leurs fonctions au village où ils se rendent chaque soir, apparaît avec la dernière évidence.

Rappelons également ici le cas de ce garde communal cité à l'observation n° 1, *C* (foyer Vizureşti, Ghimpaţi, Bilciureşti), qui fut l'agent vecteur du germe dans deux familles; de ce chantre d'église (observation n° 1, *B*, foyer de Băldana-Râcari), qui dissémina la maladie successivement dans plusieurs maisons situées à une grande distance l'une de l'autre ; de cette sage-femme qui, prenant le germe du chantre dont il a été question,

le transmit à ses propres petits-enfants d'abord, puis à une famille de clients (observations 2 et 3, *B*, foyer de Bâldana-Răcari) ; de ce père de famille (observation 1, *A*, foyer de Valea Tâții) qui se contamina au contact de porteurs sains venus de Bucarest et contamina son propre enfant sans tomber malade lui-même, etc., etc...

Les exemples de ce genre abondent.

Ces contaminations successives forment souvent de longues chaînes dont les anneaux sont représentés par des individus sains porteurs de germe qui établissent la liaison entre deux cas fort éloignés dans le temps et l'espace, et qui n'ont entre eux aucun lien apparent.

On ne saurait donner d'autre interprétation aux cas sporadiques qui se produisent en dehors de tout foyer épidémique.

A cet égard, il n'existe pas de différence essentielle au point de vue du mode général de dissémination entre la poliomyélite et les autres maladies épidémiques (diphtérie, scarlatine, typhus exanthématique, etc.).

Là encore, une enquête minutieuse et patiente permet, le plus souvent, de dépister ces porteurs de germes et de reconstituer les anneaux de la chaîne qui unit entre eux deux cas de poliomyélite.

3° A côté du rôle des porteurs sains dans la dissémination de la maladie, celui de la contagion directe d'un malade à l'autre est considérable dans un milieu épidémique, beaucoup plus considérable que bien des auteurs ne se le figurent encore à l'heure actuelle.

Nous avons cité, au cours de notre travail, plusieurs exemples d'enfants sains qui se sont manifestement contaminés au contact d'autres enfants malades. (Consultez à cet égard nos observations n^{os} 2 et 4, *A* du foyer de Valea Tâtii, ainsi que celui de l'observation n° 4, *G*, foyer de Băleni-Sârbi.)

Rappelons ici également une intéressante observation d'épidémie hospitalière publiée récemment dans la revue *Clujul Medical* du 1er février 1928 (1), où un petit malade provenant d'une région contaminée a été le point de départ d'une série de huit cas (quatre classiques à forme paralytique et quatre abortifs). Les contaminations successives semblent s'être produites entre lits voisins.

4° Une des constatations les mieux établies de notre enquête

(1) A. Iancu et L. Dariu : « Maladia lui Heine Medin într'o aglomeratiune infantilă » (*Clujul Medical*, 1928, IX, p. 77).

est celle des épidémies familiales, si souvent mises en doute par divers auteurs. Les familles au sein desquelles se sont produit des cas multiples et simultanés représentent 12 % du nombre total des familles contaminées. Nous renvoyons, pour le détail de ces constatations, à notre tableau synoptique n° 2 et aux diverses observations publiées dans le corps de notre travail.

Ces épidémies familiales ont pour caractère général que les individus atteints tombent malades simultanément ou à des intervalles très proches (un à trois jours).

Elles se composent tantôt uniquement de cas à formes paralytiques; tantôt d'une association de cas à symptomatologie classique avec des formes abortives, sans manifestations nerveuses; tantôt même uniquement de formes abortives.

Il est vraisemblable que dans la plupart de ces cas d'épidémie familiale, les germes importés du dehors par quelque porteur sain ont contaminé la famille tout entière, dont les membres ont réagi différemment selon leur état de résistance individuelle: les uns faisant des formes complètes et graves, d'autres des formes incomplètes et légères, d'autres peut-être enfin des formes à tel point insignifiantes qu'elles échappent à l'attention du médecin, de la famille et du malade lui-même. A ce point de vue-là, l'analogie est très grande avec ce que l'on observe dans les agglomérations familiales, dont un ou deux membres sont atteints de typhus exanthématique (1).

Ceci, évidemment, n'exclut pas la contagion possible directement d'un membre à l'autre, dans une même famille.

5° Une des raisons pour lesquelles ces épidémies familiales ont échappé à l'attention de beaucoup d'observateurs a été la méconnaissance des formes abortives. L'étude de la poliomyélite ayant été principalement faite par des neurologistes en quête uniquement de symptômes nerveux, les cas concomitants de malaise mal défini ou de troubles gastro-intestinaux échappaient à leur attention de spécialistes. Et cependant ces cas abortifs apparaissent comme de plus en plus fréquents, pour qui les recherche avec attention. Nous avons signalé dans notre travail la symptomatologie de ces formes, où manquent les manifestations nerveuses et où prédominent les symptômes gastro-intestinaux.

(1) J. Cantacuzène : « L'épidémie de typhus exanthématique en Roumanie pendant la dernière guerre » (*Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1920, XIII, p. 269).

Rappelons à ce propos que l'expérimentation sur les singes a démontré la présence du virus spécifique dans l'intestin.

Ces formes abortives elles-mêmes se présentent avec une symptomatologie plus ou moins complète; il n'est pas douteux que les formes très légères, tout comme dans le typhus exanthématique, sont très nombreuses et passent inaperçues. MM. Netter et Levaditi n'ont-ils pas montré que le sérum d'individus suspects de poliomyélite sporadique ou d'une poliomyélite à symptomatologie fruste ou abortive avait acquis des propriétés neutralisantes pour le virus poliomyélitique ?

Soit dit en passant, cette dernière expérience prouve à quel point les formes indécelables de la maladie réalisent néanmoins d'état d'immunité chez le porteur de germes, ce qui concorde d'ailleurs avec les données de l'épidémiologie générale : c'est probablement, en effet, pour s'être immunisé dans leur première enfance par le contact de germes avirulents, que les adultes, dans l'immense majorité des cas, sont devenus insensibles à la maladie.

Le Gérant : J. CAROUJAT. NIORT. — IMPRIMERIE MARTIN